

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Winrevair 45 mg süstelahuse pulber ja lahusti

Winrevair 60 mg süstelahuse pulber ja lahusti

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Winrevair 45 mg süstelahuse pulber ja lahusti

Üks viaal sisaldab 45 mg sotatertsepti (*sotaterceptum*). 1 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldab 50 mg sotatertsepti.

Winrevair 60 mg süstelahuse pulber ja lahusti

Üks viaal sisaldab 60 mg sotatertsepti (*sotaterceptum*). 1 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldab 50 mg sotatertsepti.

Sotatertsept on rekombinantne homodimeerne fusioonvalk, mis koosneb omavahel seotud inimese IgG1 Fc domeenist ja IIA tüüpi inimese aktiviinireseptori (ActRIIA) ekstratsellulaarsest domeenist ning see on toodetud hiina hamstri munasarja (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti (süstelahuse pulber).

Pulber: valge kuni valkjas pulber.

Lahusti: selge värvitu süstevesi.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Winrevair kombinatsioonis teiste pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) ravimeetoditega on näidustatud WHO II, III ja IV funktsionaalsesse klassi kuuluva PAH-i raviks täiskasvanud patsientidel (vt lõik 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Winrevair'iga tohib alustada ja peab jälgima ainult arst, kellel on kogemus PAH-i diagnoosimise ja ravi alal.

## Annustamine

Winrevair'i manustatakse üks kord iga 3 nädala järel ühe subkutaanse süstena vastavalt patsiendi kehakaalule.

### *Soovitav algannus*

Enne esimese annuse manustamist tuleb määrata hemoglobiinisaldus (Hgb) ja trombotsüütide arv (vt lõik 4.4). Ravi on vastunäidustatud, kui trombotsüütide arv on püsivalt  $< 50 \times 10^9/l$  (vt lõik 4.3).

Ravi alustatakse ühekordse annusega 0,3 mg/kg (vt tabel 1).

**Tabel 1. Süstitav maht annuse 0,3 mg/kg puhul**

| Patsiendi kehakaalu vahemik (kg) | Süstitav maht (ml)* | Komplekti tüüp                   |
|----------------------------------|---------------------|----------------------------------|
| 30,0...40,8                      | 0,2                 | Komplektis on<br>1 x 45 mg viaal |
| 40,9...57,4                      | 0,3                 |                                  |
| 57,5...74,1                      | 0,4                 |                                  |
| 74,2...90,8                      | 0,5                 |                                  |
| 90,9...107,4                     | 0,6                 |                                  |
| 107,5...124,1                    | 0,7                 |                                  |
| 124,2...140,8                    | 0,8                 |                                  |
| 140,9...157,4                    | 0,9                 |                                  |
| 157,5...174,1                    | 1,0                 | Komplektis on<br>1 x 60 mg viaal |
| 174,2...180,0                    | 1,1                 |                                  |

\*Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kontsentratsioon on 50 mg/ml (vt lõik 6.6)

### *Soovitav eesmärkannus*

Kolm nädalat pärast ühekordset algannust 0,3 mg/kg tuleb pärast rahuldava Hgb ja trombotsüütide arvu kindlakstegemist annust suurendada soovitatava eesmärkannuseni 0,7 mg/kg (vt lõik 4.2 „Annuse kohandamine hemoglobiinisalduse suurenemise või trombotsüütide arvu vähenemise tõttu“). Ravi tuleb jätkata annusega 0,7 mg/kg iga 3 nädala järel, välja arvatud juhul kui annust on vaja kohandada.

**Tabel 2. Süstitav maht annuse 0,7 mg/kg puhul**

| Patsiendi kehakaalu vahemik (kg) | Süstitav maht (ml)* | Komplekti tüüp                    |
|----------------------------------|---------------------|-----------------------------------|
| 30,0...31,7                      | 0,4                 | Komplektis on<br>1 x 45 mg viaal  |
| 31,8...38,9                      | 0,5                 |                                   |
| 39,0...46,0                      | 0,6                 |                                   |
| 46,1...53,2                      | 0,7                 |                                   |
| 53,3...60,3                      | 0,8                 |                                   |
| 60,4...67,4                      | 0,9                 |                                   |
| 67,5...74,6                      | 1,0                 | Komplektis on<br>1 x 60 mg viaal  |
| 74,7...81,7                      | 1,1                 |                                   |
| 81,8...88,9                      | 1,2                 |                                   |
| 89,0...96,0                      | 1,3                 | Komplektis on<br>2 x 45 mg viaali |
| 96,1...103,2                     | 1,4                 |                                   |
| 103,3...110,3                    | 1,5                 |                                   |
| 110,4...117,4                    | 1,6                 |                                   |
| 117,5...124,6                    | 1,7                 |                                   |
| 124,7...131,7                    | 1,8                 |                                   |
| 131,8...138,9                    | 1,9                 | Komplektis on<br>2 x 60 mg viaali |
| 139,0...146,0                    | 2,0                 |                                   |
| 146,1...153,2                    | 2,1                 |                                   |
| 153,3...160,3                    | 2,2                 |                                   |
| 160,4...167,4                    | 2,3                 |                                   |
| 167,5 ja enam                    | 2,4                 |                                   |

\*Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kontsentratsioon on 50 mg/ml (vt lõik 6.6)

*Annuse kohandamine hemoglobiinisalduse suurenemise või trombotsüütide arvu vähenemise tõttu*  
Esimese 5 annuse puhul (või kauem, kui väärtused ei ole stabiilsed) tuleb jälgida Hgb ja trombotsüütide arvu. Seejärel tuleb Hgb ja trombotsüütide arv määrata iga 3...6 kuu järel ja vajadusel kohandada annust (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Ravi tuleb 3 nädala võrra edasi lükata (st ühe annuse võrra edasi lükata), kui esineb midagi järgnevast:

- Hgb tõus > 1,24 mmol/l (2 g/dl) võrreldes eelmise annusega ja üle normväärtuse ülempiiri (*upper limit of normal*, ULN).
- Hgb tõus > 2,48 mmol/l (4 g/dl) võrreldes algväärtusega.
- Hgb tõus > 1,24 mmol/l (2 g/dl) üle ULN-i.
- Trombotsüütide arvu vähenemine < 50 x 10<sup>9</sup>/l.

Enne ravi taasalgust tuleb uuesti kindlaks teha Hgb ja trombotsüütide arv.

Kui ravi on edasi lükatud > 9 nädala võrra, tuleb ravi alustada uuesti annusega 0,3 mg/kg ning pärast rahuldava Hgb ja trombotsüütide arvu kindlakstegemist tuleb annust suurendada soovitatava eesmärknuseni 0,7 mg/kg.

Kui ravi on edasi lükatud > 9 nädala võrra seoses trombotsüütide arvu püsimisega < 50 x 10<sup>9</sup>/l, peab arst enne ravi taasalgust uuesti hindama patsiendi kasu/riski suhet.

#### *Vahelejäädud annus*

Kui annus jääb vahele, tuleb see manustada niipea kui võimalik. Kui vahelejäädud annust ei ole manustatud 3 päeva jooksul plaanitud kuupäevast, tuleb raviskeemi kohandada, et säilitada 3-nädalased annustamisintervallid.

#### *Eakad*

≥ 65 aasta vanustel eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

### *Neerukahjustus*

Neerukahjustuse alusel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Saadaval on piiratud andmed sotatertsepti kasutamise kohta PAH-iga patsientidel, kellel on raske neerukahjustus (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### *Maksakahjustus*

Maksakahjustuse (Childi-Pugh' klass A kuni C) alusel ei ole vaja annust kohandada. Sotatertsepti ei ole maksakahjustusega patsientidel uuritud (vt lõik 5.2).

### *Lapsed*

Winrevair'i ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

### Manustamisviis

Winrevair on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne kasutamist tuleb see muuta manustamiskõlblikuks. Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaat on selge kuni pärlendav ja värvitu kuni kergelt pruunikaskollane lahus.

Winrevair'i tuleb manustada subkutaanse süstena kõhtu (vähemalt 5 cm kaugusel nabast), õlavarde või reie ülaossa. Seda ei tohi süstida kohtadesse, kus nahk on armiline, valulik või verevalumiga. Sama süstek kohta ei tohi kasutada kaheks järjestikuseks süsteks.

Winrevair'i süstelahuse pulber ja lahusti on mõeldud kasutamiseks tervishoiutöötaja juhendamisel. Patsiendid ja hooldajad tohivad manustada ravimpreparaati, kui seda peetakse sobivaks ja kui nad on saanud tervishoiutöötajalt koolituse selle kohta, kuidas Winrevair'i süstelahuse pulbrit ja lahustit manustamiskõlblikuks muuta, ette valmistada, mõõta ja süstida. Tervishoiutöötaja peab järgmisel visiidil, peagi pärast koolitust, veenduma, et patsient või hooldaja suudab need sammud õigesti teha. Tervishoiutöötaja peab ka kaaluma vajadust korduvalt kontrollida patsiendi või hooldaja manustamistehnikat, kui annust kohandatakse, kui patsient vajab teistsugust komplekti, kui patsiendil tekib erütrotsütoos (vt lõik 4.4) või mis tahes muul ajal vastavalt tervishoiutöötaja otsusele.

Üksikasjalikud juhised Winrevair'i õigeks ettevalmistamiseks ja manustamiseks vt lõik 6.6.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Patsiendid, kelle trombotsüütide arv on enne ravi alustamist püsivalt < 50 x 10<sup>9</sup>/l.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

### Erütrotsütoos

Ravi ajal sotatertseptiga on patsientidel täheldatud Hgb-sisalduse suurenemist. Raske erütrotsütoos võib suurendada tromboembooliliste kõrvaltoimete ja vere hüperviskoossuse sündroomi riski. Erütrotsütoosiga patsientidel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik, sest neil on suurenenud risk tromboembooliliste kõrvaltoimete tekkeks. Hgb-sisaldust tuleb kontrollida enne iga annuse manustamist esimese 5 annuse puhul (või kauem, kui väärtused ei ole stabiilsed) ja seejärel iga 3...6 kuu järel, et teha kindlaks, kas annust on vaja kohandada (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Kui patsiendil tekib erütrotsütoos, peab tervishoiutöötaja kaaluma patsiendi või hooldaja manustamistehnika uuesti hindamist.

## Raske trombotsütopeenia

Mõnedel sotatertseptiga ravi saavatel patsientidel on täheldatud trombotsüütide arvu vähenemist, sh rasket trombotsütopeeniat (trombotsüütide arv  $< 50 \times 10^9/l$ ). Trombotsütopeenia esinemist on sagedamini teatatud patsientidel, kes said ka prostatsükliini infusiooni (7,7% kuni 24,5%) võrreldes patsientidega, kes ei saanud prostatsükliini infusiooni (0,0% kuni 3,7%) (vt lõik 4.8). Raske trombotsütopeenia võib suurendada veritsusjuhtude riski (vt lõik 4.8). Trombotsüütide arvu tuleb kontrollida enne iga annuse manustamist esimese 5 annuse puhul (või kauem, kui väärtused ei ole stabiilsed) ja seejärel iga 3...6 kuu järel, et teha kindlaks, kas annust on vaja kohandada (vt lõik 4.2).

## Tõsine veritsus

Kliinilistes uuringutes on ravi ajal sotatertseptiga täheldatud tõsiseid veritsusjuhtusid (sh seedetrakti, intrakraniaalne veritsus) 4,3%-l kuni 7,0%-l patsientidest (vt lõik 4.8).

Tõsise veritsusjuhuga patsiendid olid suurema tõenäosusega saanud taustaravi prostatsükliiniga ja/või antitrombootilisi aineid, neil oli väike trombotsüütide arv või vanus 65 või rohkem aastat. Patsiente tuleb nõustada mis tahes verekaotuse nähtude ja sümptomite osas. Arst peab veritsust hindama ja seda vastavalt ravima. Tõsise veritsuse korral ei tohi patsiendile sotatertsepti manustada.

## Kliiniliste andmete piiratus

Kliinilised uuringud ei hõlmanud patsiente, kellel oli inimese immuunpuudulikkuse viirusega (HIV), portaalse hüpertensiooniga, skistosomiaasiga või kopsu venooklusiivse haigusega (*pulmonary veno-occlusive disease*, PVOD) seotud pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon.

## Teadaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Ravim sisaldab 0,20 mg polüsorbaat 80 ühes ml manustamiskõlblikuks muudetud lahuses. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimeid ei ole uuritud.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naistel on soovitatav teha enne ravi alustamist rasedustest. Fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit ravi ajal ja vähemalt 4 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist, juhul kui ravi katkestatakse (vt lõik 5.3).

### Rasedus

Sotatertsepti kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (implantatsioonijärgsete kadude suurenemine, loote kehakaalu vähenemine ja luustumise hilinemine) (vt lõik 5.3).

Winrevair'i ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

## Imetamine

Ei ole teada, kas sotatertsept/metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmine tuleb katkestada ravi ajaks ja 4 kuuks pärast viimase raviannuse manustamist.

## Fertiilsus

Loomkatsete andmetele tuginedes võib sotatertsept kahjustada naiste ja meeste fertiilsust (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Sotatertsept ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed nii uuringus STELLAR, ZENITH kui ka HYPERION (suurim esinemissagedus kõigi uuringute lõikes) olid ninaverejooks (45,3%), peavalu (26,7%), teleangiektasid (26,3%), kõhulahtisus (25,6%), hemoglobiinisalduse suurenemine (15,1%), trombotsütopeenia (15,1%), peeringlus (14,7%), seljavalu (14%), lööve (12,3%), seedetrakti veritsus (11,6%) ja igemete veritsus (10,5%).

Kõige sagedamini teatatud tõsised kõrvaltoimed olid trombotsütopeenia (< 1,2%), ninaverejooks (< 1,2%) ja peeringlus (< 1,2%).

Kõige sagedamad ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimed olid ninaverejooks ja teleangiektasid.

#### Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Sotatertsepti ohutust hinnati III faasi platseebokontrolliga uuringutes STELLAR, ZENITH ja HYPERION, mis hõlmasid vastavalt 163, 86 ja 160 sotatertseptiga ravitud PAH-iga patsienti (vt lõik 5.1). Sotatertsepti ravi kestuse mediaan uuringus STELLAR oli 313 päeva, uuringus ZENITH 434,5 päeva ja uuringus HYPERION 442,5 päeva.

Tabelis 3 on esitatud sotatertsepti kasutamisel platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse järelevalve käigus teatatud kõrvaltoimed. Need on loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud kui väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\,000$  kuni  $< 1/1000$ ) ja väga harv ( $< 1/10\,000$ ) ning teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

**Tabel 3. Kõrvaltoimed**

| <b>Organsüsteemi klass</b>                       | <b>Esinemissagedus</b> | <b>Kõrvaltoime</b>                                                                   |
|--------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektsioonid ja infestatsioonid                 | Sage                   | Kuseteede infektsioonid                                                              |
| Vere ja lümfisüsteemi häired                     | Väga sage              | Trombotsütopeeniat <sup>1,2</sup><br>Suurenenud hemoglobiinisisaldus <sup>1</sup>    |
| Närvisüsteemi häired                             | Väga sage              | Pearinglus<br>Peavalu                                                                |
| Südame häired                                    | Teadmata               | Perikardi efusioon <sup>1</sup>                                                      |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | Väga sage              | Ninaverejooks                                                                        |
|                                                  | Aeg-ajalt              | Intrapulmonaalne šunt <sup>3</sup>                                                   |
| Seedetrakti häired                               | Väga sage              | Kõhulahtisus<br>Igemete veritsus <sup>4</sup><br>Seedetrakti veritsus <sup>4,5</sup> |
|                                                  | Sage                   | Käärsoole angiektaasia                                                               |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused                  | Väga sage              | Teleangiektaasia <sup>1</sup><br>Lööve                                               |
|                                                  | Sage                   | Erüteem<br>Naha hüpopigmentatsioon                                                   |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused         | Väga sage              | Seljavalu <sup>4</sup>                                                               |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid    | Sage                   | Süstekoha sügelus                                                                    |
| Uuringud                                         | Sage                   | Vererõhu tõus <sup>1,6</sup>                                                         |

<sup>1</sup> Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldus

<sup>2</sup> Hõlmab „trombotsütopeeniat“ ja „trombotsüütide arvu vähenemist“

<sup>3</sup> Vt „pikaajalised ohutusandmed“

<sup>4</sup> Esinemissageduse kategooria põhineb uuringul ZENITH

<sup>5</sup> Hõlmab „seedetrakti veritsust“, „seedetrakti ülaosa veritsust“, „hematemeesi“, „seedetrakti alaosa veritsust“, „hematotseesi“, „rektaalset veritsust“, „verirooja“ ja „maoveritsust“.

<sup>6</sup> Hõlmab „hüpertensiooni“, „diastoolse vererõhu tõusu“ ja „vererõhu tõusu“

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Suurenenud hemoglobiinisisaldus*

Uuringus STELLAR teatati Hgb-sisalduse suurenemisest („hemoglobiinisisalduse suurenemine“ ja „polütsüteemia“) 8,6%-l sotatertseptiga ravi saavatest patsientidest. Laboratoorsete andmete põhjal esines Hgb-sisalduse mõõdukat suurenemist (> 1,24 mmol/l (2 g/dl) üle ULN-i) 15,3%-l sotatertseptiga ravi saavatest patsientidest.

Uuringus ZENITH teatati Hgb-sisalduse suurenemisest 15,1%-l sotatertseptiga ravi saavatest patsientidest. Laboratoorsete andmete põhjal esines Hgb-sisalduse mõõdukat suurenemist 7,1%-l sotatertseptiga ravi saavatest patsientidest.

Uuringus HYPERION teatati Hgb-sisalduse suurenemisest 11,3%-l sotatertseptiga ravi saavatest patsientidest. Laboratoorsete andmete põhjal esines Hgb-sisalduse mõõdukat suurenemist 5,7%-l sotatertseptiga ravi saavatest patsientidest.

Hgb-sisalduse suurenemist korrigeeriti annuse kohandamisega (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

### *Trombotsütopeenia*

Uuringus STELLAR teatati trombotsütopeeniast („trombotsütopeenia“ ja „trombotsüütide arvu vähenemine“) 10,4%-l sotatertseptiga ravi saavatest patsientidest. Raske trombotsüütide arvu vähenemine  $< 50 \times 10^9/l$  esines 3,1%-l sotatertseptiga ravi saavatest patsientidest.

Trombotsütopeeniast teatati sagedamini patsientidel, kes said ka prostatsükliini infusiooni (21,5%), võrreldes patsientidega, kes ei saanud prostatsükliini infusiooni (3,1%).

Uuringus ZENITH teatati trombotsütopeeniast 15,1%-l sotatertseptiga ravi saavatest patsientidest. Raske trombotsüütide arvu vähenemine  $< 50 \times 10^9/l$  esines 6,0%-l sotatertseptiga ravi saavatest patsientidest. Trombotsütopeeniast teatati üksnes patsientidel, kes said ka prostatsükliini infusiooni (24,5%).

Uuringus HYPERION teatati trombotsütopeeniast 4,4%-l sotatertseptiga ravi saavatest patsientidest. Sotatertseptiga ravi saavatel patsientidel ei esinenud rasket trombotsüütide arvu vähenemist  $< 50 \times 10^9/l$ . Trombotsütopeeniast teatati sagedamini patsientidel, kes said ka prostatsükliini infusiooni (7,7%), võrreldes patsientidega, kes ei saanud prostatsükliini infusiooni (3,7%).

Trombotsütopeeniat korrigeeriti annuse kohandamisega (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

### *Teleangiektaasia*

Uuringus STELLAR täheldati teleangiektaasiaid 16,6%-l sotatertseptiga ravi saavatest patsientidest. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 18,6 nädalat. Teleangiektaasia tõttu katkestas sotatertsepti rühmas ravi 1% patsientidest.

Uuringus ZENITH täheldati teleangiektaasiaid 25,6%-l sotatertseptiga ravi saavatest patsientidest. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 12,8 nädalat. Sotatertsepti rühmas ei katkestanud teleangiektaasia tõttu ravi ükski patsient.

Uuringus HYPERION täheldati teleangiektaasiaid 26,3%-l sotatertseptiga ravi saavatest patsientidest. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 19,6 nädalat. Sotatertsepti rühmas katkestas teleangiektaasia tõttu ravi 0,6% patsientidest.

### *Vererõhu tõus*

Uuringus STELLAR teatati vererõhu tõusust 4,3%-l sotatertseptiga ravi saavatest patsientidest. 24. nädalaks suurenes sotatertsepti saavatel patsientidel keskmine süstoolne vererõhk algväärtusega võrreldes 2,2 mmHg võrra ja diastoolne vererõhk suurenes 4,9 mmHg võrra.

Uuringus ZENITH teatati vererõhu tõusust 2,3%-l sotatertseptiga ravi saavatest patsientidest. 24. nädalaks suurenes sotatertsepti saavatel patsientidel keskmine süstoolne vererõhk algväärtusega võrreldes 3,1 mmHg võrra ja diastoolne vererõhk suurenes 5,1 mmHg võrra.

Uuringus HYPERION teatati vererõhu tõusust 6,9%-l sotatertseptiga ravi saavatest patsientidest. 24. nädalaks suurenes sotatertsepti saavatel patsientidel keskmine süstoolne vererõhk algväärtusega võrreldes 3,6 mmHg võrra ja diastoolne vererõhk suurenes 4,5 mmHg võrra.

### *Perikardi efusioon*

Sotatertseptiga ravitud patsientidel on teatatud esmakordse või süveneva perikardi efusiooni (sh südametamponaad) juhtudest vaatamata paranenud või stabiilsele PAH hemodünaamikale. Enamik juhtudest teatati patsientidel, kellel oli sidekoe haigusega seotud PAH, olemasolev perikardi efusioon või mõlemad seisundid; enamik patsiente said ka prostatsükliini analooge.

### Eakad

$< 65$ -aastaste ja  $\geq 65$ -aastaste alamrühmade vahel ei esinenud ohutuses erinevusi, välja arvatud veritsusega seotud kõrvaltoimed (kliiniliselt huvipakkuvate kõrvaltoimete koondrühm).

Uuringus STELLAR esines veritsusi sagedamini sotatertsepti vanemaealiste kasutajate alamrühmas (52% *versus* 31,9% alla 65-aastastel patsientidel), kuid olulist lahknevust vanuserühmade vahel ei täheldatud ühegi spetsiifilise veritsuskõrvaltoime puhul. Tõsiseid veritsusi esines 3,6%-l < 65-aastastest ja 8,0%-l ≥ 65-aastastest sotatertsepti saavatest patsientidest.

Uuringus ZENITH esines veritsusi sagedamini sotatertsepti vanemaealiste kasutajate alamrühmas (73,3% *versus* 60,7% alla 65-aastastel patsientidel). Tõsiseid veritsusi esines 3,6%-l < 65-aastastest ja 13,3%-l ≥ 65-aastastest sotatertsepti saavatest patsientidest.

Uuringus HYPERION esines veritsusi sagedamini sotatertsepti vanemaealiste kasutajate alamrühmas (55,9% *versus* 38% alla 65-aastastel patsientidel). Tõsiseid veritsusi esines 2,2%-l < 65-aastastest ja 13,2%-l ≥ 65-aastastest sotatertsepti saavatest patsientidest.

#### Pikaajalised ohutusandmed

Pikaajalised ohutuse koondandmed on saadud 431 patsiendilt, kes osalesid II faasi ja III faasi kliinilistes uuringutes (PULSAR, SPECTRA ja STELLAR). Enamik neist patsientidest jätkas uuringus SOTERIA, mis on käimasolev avatud jälgimisuuring sotatertsepti pikaajalise ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks. Keskmine ekspositsiooni kestus oli 173 nädalat, maksimaalne ekspositsioon oli 355 nädalat. Ohutusprofiil oli üldiselt sarnane pöördelises uuringus STELLAR täheldatuga. Parevalt vasakule suunatud intrapulmonaalset šunteerumist on täheldatud patsientidel, kellel ilmnis süvenev hüpokseemia vaatamata pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni hemodünaamika paranemisele.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

I faasi tervete vabatahtlike uuringus koges üks osaleja, kellele manustati sotatertsepti annus 1 mg/kg kohta, Hgb tõusu koos sümptomaatilise hüpertensiooniga; see paranes flebotoomia kasutamisel.

Üleannustamise korral PAH-iga patsiendile tuleb hoolikalt jälgida Hgb ja vererõhu tõusu ning vajadusel osutada sobivat toetavat ravi (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Sotatertsept ei ole hemodialüüsiga eemaldatav.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: hüpertensioonivastased ained, kopsu arteriaalse hüpertensiooni vastased ained, ATC-kood: C02KX06

#### Toimemehhanism

Sotatertsept on aktiviini signaaliraja inhibiitor, mis on väga selektiivne aktiviin A suhtes. Aktiviin A on dimeerne glükoproteiin, mis kuulub transformeeriva kasvufaktor  $\beta$  (*transforming growth factor*- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) ligandide superperekonda. Aktiviin A seondub IIA-tüüpi aktiviinireseptoriga (*activin receptor type IIA*, ActRIIA), mis reguleerib põletiku, rakkude proliferatsiooni, apoptoosi ja kudede homöostaasi põhisignaaliülekannet.

Aktiviin A tase on PAH-iga patsientidel suurenenud. Aktiviini seondumine ActRIIA-ga soodustab proliferatiivset signaaliülekannet, samal ajal väheneb antiproliferatiivse II tüüpi luu

morfogeneetilise valgu retseptori (*anti-proliferative bone morphogenetic protein receptor type II*, BMPRII) signaaliülekanne. PAH-i aluseks oleva ActRIIA-BMPRII signaaliülekanne tasakaalustamatus põhjustab veresoonearterite hüperproliferatsiooni ja selle tagajärjel kopsuarteri seina patoloogilist remodelleerimist, ahendades arteri valendikku, suurendades kopsuveresoonte resistentsust ja põhjustades kopsuarteri rõhu tõusu ning parema vatsakese funktsioonihäiret.

Sotatertsept koosneb rekombinantsest homodimeersest IIA tüüpi inimese aktiviinireseptori-Fc (*recombinant homodimeric activin receptor type IIA-Fc*, ActRIIA-Fc) fusioonvalgust, mis toimib ligandide suhtes lõksuna, korjates ära liigse aktiviini A ja teised ActRIIA ligandid, et pärssida aktiviini signaaliülekanne. Selle tulemusena tasakaalustab sotatertsept taas proliferatiivset (ActRIIA/Smad2/3-vahendatud) ja antiproliferatiivset (BMPRII/Smad1/5/8-vahendatud) signaaliülekanne, moduleerides vaskulaarset proliferatsiooni.

### Farmakodünaamilised toimed

II faasi kliinilises uuringus (PULSAR) hinnati pulmonaalset vaskulaarset resistentsust (*pulmonary vascular resistance*, PVR) PAH-iga patsientidel pärast 24-nädalast ravi sotatertseptiga. PVR-i vähenemine võrreldes algväärtusega oli märkimisväärselt suurem sotatertsepti 0,7 mg/kg ja 0,3 mg/kg rühmades võrreldes platseeborühmaga. Platseeboga korrigeeritud vähimruutude (*least squares*, LS) keskmine erinevus algväärtusest oli -269,4 dyn\*sek/cm<sup>5</sup> (95% CI: -365,8; -173,0) sotatertsepti 0,7 mg/kg rühmas ja -151,1 dyn\*sek/cm<sup>5</sup> (95% CI: -249,6; -52,6) sotatertsepti 0,3 mg/kg rühmas.

PAH-i rottide mudelites vähendas sotatertsepti analoog proinflammatoorsete markerite ekspressiooni kopsuarteri seinal, vähendas leukotsüütide varude täiendamist, pärssis endoteeli- ja silelihasrakkude proliferatsiooni ning soodustas apoptoosi haigestunud veresoonekonnas. Neist rakulistest muutustest tulenevad õhemad veresoonte seinad, arteriaalse ja parema vatsakese remodelleerimisprotsessi pöördumine ning hemodünaamika paranemine.

### *Immunogeensus*

Ravimivastased antikehad (*anti-drug antibodies*, ADA) tuvastati 27%-l patsientidest uuringus STELLAR, 43%-l patsientidest uuringus ZENITH ja 40%-l patsientidest uuringus HYPERION. Mingeid tõendeid ADA-de mõjust farmakokineetikale, efektiivsusele ega ohutusele ei täheldatud.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

#### *STELLAR*

Keskmes uuringus STELLAR hinnati sotatertsepti efektiivsust PAH-iga täiskasvanud patsientidel. STELLAR oli topeltpime platseebokontrolliga mitmekeskuseline paralleelrühmadega kliiniline uuring, milles 323 PAH-iga (WHO II või III klass) patsienti randomiseeriti suhtega 1 : 1 saama kas sotatertsepti (algannus 0,3 mg/kg, mida suurendati kuni eesmärknähtuseni 0,7 mg/kg) (n = 163) või platseebot (n = 160), mida manustati subkutaanselt üks kord iga 3 nädala järel. Patsiendid jätkasid neile määratud ravi pikaajalise topeltpimedate raviperioodi jooksul, kuni kõik patsiendid olid saanud ravi 24 nädalat.

Selles uuringus osalejad olid täiskasvanud, kelle vanuse mediaan oli 48,0 aastat (vahemik: 18 kuni 82 aastat), neist 16,7% olid ≥ 65-aastased. Kehakaalu mediaan oli 68,2 kg (vahemik: 38,0 kuni 141,3 kg); 89,2% osalejatest olid valgest rassist ja 79,3% ei olnud hispaanlased ega latiinod ning 79,3% olid naised. Kõige sagedamad PAH-i etioloogiad olid idiopaatiline PAH (58,5%), pärilik PAH (18,3%) ja sidekoe haigusega seotud PAH (14,9%), paigaldatud süsteemse/kopsuvereringe šuntidega lihtsa kaasasündinud südamehaigusega seotud PAH (5%) või ravimi või toksiooni poolt indutseeritud PAH (3,4%). Keskmine aeg PAH-i diagnoosimisest kuni sõeluuringuni oli 8,76 aastat.

Enamik osalejaid said PAH-i taustaraviks kas kolmik- (61,3%) või kaksikravi (34,7%) ning üle ühe kolmandiku (39,9%) said prostatsükliini infusioone. WHO II funktsionaalsesse klassi kuuluvate patsientide osakaal oli 48,6% ja WHO III funktsionaalsesse klassi kuuluva haigusega patsientide

osakaal oli 51,4%. Uuringust STELLAR jäeti välja patsiendid, kellel oli diagnoositud HIV-iga seotud PAH, portaalhüpertensiooniga seotud PAH, skistosomiaasiga seotud PAH või PVOD.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli 6 minuti kõnnitesti (*6-Minute Walk Distance*, 6MWD) muutus algväärtusest 24. nädalal. Sotatertsepti ravirühmas oli platseeboga korrigeeritud 6MWD muutuse mediaan võrreldes algväärtusega 24. nädalal 40,8 meetrit (95% CI: 27,5; 54,1;  $p < 0,001$ ). 6MWD platseeboga korrigeeritud muutuste mediaani 24. nädalal hinnati ka alamrühmades. Ravitoime oli ühtlane erinevate alamrühmade (sh sugu, PAH diagnostiline rühm, taustaravi algtasemel, prostatsükliini infusioonravi algtasemel, WHO funktsionaalne klass ja PVR algtasemel) lõikes.

Teised tulemusnäitajad hõlmasid järgmiste näitajate paranemist: mitmekomponentne paranemine (*multicomponent improvement*, MCI), PVR, B-tüüpi natriureetilise propeptiidi N-fragment (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*, NT-proBNP), WHO funktsionaalne klass, surmani või esimese kliinilise halvenemise sündmuseni kuluv aeg.

MCI oli eelnevalt määratletud tulemusnäitaja, mida mõõdeti nende patsientide protsendiga, kes saavutasid 24. nädalaks kõik kolm järgmist kriteeriumi võrreldes algväärtusega: 6MWD paranemine (suurenemine  $\geq 30$  m), NT-proBNP paranemine (NT-proBNP vähenemine  $\geq 30\%$  või NT-proBNP taseme  $< 300$  ng/l säilitamine/saavutamine) ja WHO funktsionaalse klassi paranemine või WHO II funktsionaalse klassi säilitamine.

Haiguse progresseerumist mõõdeti surma või esimese kliinilise halvenemise juhuni kulunud aja järgi. Kliinilise halvenemise juhud hõlmasid seisundi halvenemise tõttu kopsu- ja/või südamesiirdamise ootejärjekorda kandmist, vajadust alustada päästvat ravi heakskiidetud PAH-i taustaraviga või vajadust suurendada prostatsükliini infusiooni annust  $\geq 10\%$  võrra, kodade septostoomia vajadust, hospitaliseerimist PAH-i halvenemise tõttu ( $\geq 24$  tunniks) või PAH-i halvenemist (WHO funktsionaalse klassi halvenemine ja 6MWD vähenemine  $\geq 15\%$  võrra, kusjuures mõlemad sündmused toimusid samaaegselt või erinevatel aegadel). Kliinilise seisundi halvenemise juhte ja surma registreeriti kuni viimase patsiendi 24. nädala visiidini (andmed kuni andmekogumise lõppkuupäevani; ekspositsiooni kestuse mediaan 33,6 nädalat).

24. nädalal esines 38,9%-l sotatertseptiga ravitud patsientidest mitmekomponentse paranemise (*multicomponent improvement*, MCI) paremus võrreldes 10,1%-ga platseeborühmas ( $p < 0,001$ ). PVR-i ravierinevuse mediaan sotatertsepti ja platseeborühma vahel oli  $-234,6$  dyn\*sek/cm<sup>5</sup> (95% CI:  $-288,4$ ;  $-180,8$ ;  $p < 0,001$ ). NT-proBNP ravierinevuse mediaan sotatertsepti ja platseeborühma vahel oli  $-441,6$  pg/ml (95% CI:  $-573,5$ ;  $-309,6$ ;  $p < 0,001$ ). WHO funktsionaalse klassi paranemine võrreldes algtasemega esines 29%-l patsientidest sotatertsepti rühmas *versus* 13,8%-l platseeborühmas ( $p < 0,001$ ).

Võrreldes platseeboga vähendas ravi sotatertseptiga surma või kliinilise halvenemise juhtude esinemissagedust 82% (HR 0,182, 95% CI: 0,075; 0,441;  $p < 0,001$ ) (vt tabel 4). Sotatertsepti ravitoime võrreldes platseeboga avaldus 10. nädalaks ja püsis kogu uuringu vältel.

**Tabel 4. Surm või kliinilise halvenemise juhud uuringus STELLAR**

|                                                                              | <b>Sotatertsept<br/>(N = 163)</b> | <b>Platseebo<br/>(N = 160)</b> |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| Surmud või vähemalt ühe kliinilise halvenemise juhuga isikute koguarv, n (%) | 7 (4,3)                           | 29 (18,1)                      |
| Surmud või vähemalt ühe kliinilise halvenemise juhtude hinnang*, n (%)       |                                   |                                |
| Surm                                                                         | 2 (1,2)                           | 6 (3,8)                        |
| Halvenemise tõttu kopsu- ja/või südamesiirdamise ootejärjekorda lisamine     | 1 (0,6)                           | 1 (0,6)                        |
| Kodade septostoomia vajadus                                                  | 0 (0,0)                           | 0 (0,0)                        |
| PAH-i tõttu hospitaliseerimine ( $\geq 24$ tunniks)                          | 0 (0,0)                           | 8 (5,0)                        |
| PAH-i halvenemine <sup>†</sup>                                               | 4 (2,5)                           | 15 (9,4)                       |

\* Uuritaval võib olla rohkem kui üks hinnang, mis on registreeritud tema esimese kliinilise halvenemise juhu kohta. 2-l platseebot ja mitte ühelgi sotatertsepti kasutanud isikutest oli esimese kliinilise halvenemise juhu kohta dokumenteeritud rohkem kui üks hinnang. Sellest analüüsist on välja jäetud komponent „vajadus alustada päästvat ravi heakskiidetud PAH-i raviga või vajadus suurendada prostatsükliini infusiooni annust vähemalt 10% võrra“.

<sup>†</sup> PAH-i ravi halvenemist määratleti mõlema järgneva sündmuse esinemisega mis tahes ajal, isegi kui need algasid erinevatel aegadel, võrreldes algväärtustega: (a) WHO funktsionaalse klassi halvenemine (II-st III-ks, III-st IV-ks, II-st IV-ks jne); ja (b) 6MWD vähenemine  $\geq 15\%$  võrra (kinnitatud kahe 6MWT-ga, mis on tehtud vähemalt 4-tunnise, kuid mitte rohkem kui 1 nädala pikkuse ajavahega).

N = uuritavate arv täieliku analüüsivalimi (*full analysis set*, FAS) populatsioonis; n = uuritavate arv kategooria kohta. Protsendid on arvutatud valemiga  $(n/N) \cdot 100$ .

### ZENITH

Uuringus ZENITH hinnati sotatertsepti efektiivsust suure suremuse riskiga täiskasvanud patsientidel, kellel oli WHO III ja IV funktsionaalsesse klassi kuuluv PAH. ZENITH oli topeltpime platseebokontrolliga mitmekeskuseline paralleelrühmadega kliiniline uuring, milles 172 patsienti randomiseeriti suhtega 1 : 1 saama kas sotatertsepti (algannus 0,3 mg/kg, mida suurendati kuni eesmärknähtavaks 0,7 mg/kg) (n = 86) või platseebot (n = 86), mida manustati subkutaanselt üks kord iga 3 nädala järel. Patsiendid, kellel ei esinenud esmase koondtulemusnäitaja juhtusid, jätkasid topeltpimedas platseebokontrolliga raviperioodis, kuid patsiendid, kellel esines PAH-i halvenemise tõttu  $\geq 24$  tunniks hospitaliseerimise juht, sobisid kaasamiseks avatud pikaajalisse jätku-uuringusse (*long-term follow-up*, LTFU) SOTERIA.

ZENITH uuringus osalejad olid täiskasvanud vanuse mediaaniga 57,5 aastat (vahemik: 18 kuni 75 aastat), kellest 29,1% olid  $\geq 65$ -aastased; 86,6% osalejatest olid valgest rassist ning 87,8% ei olnud hispaanlased ega latiinod; 76,7% olid naised. Uuritud PAH-i etioloogiad olid idiopaatiline PAH (50,0%), sidekoe haigusega seotud (*connective tissue diseases*, CTD) PAH (27,9%), pärilik PAH (10,5%), ravimi või toksiini poolt indutseeritud PAH (6,4%) ning korrigeeritud kaasasündinud šundiga seotud PAH (5,2%). Keskmine aeg PAH-i diagnoosimisest kuni sõeluuringuni oli 7,68 aastat. Osalejad said PAH-i taustaraviks kas kolmik- (72,1%) või kaksikravi (27,9%) ning 59,3% said prostatsükliini infusioone. WHO III funktsionaalse klassi haigusega patsientide osakaal oli 74,4% ja WHO IV funktsionaalsesse klassi kuulus 25,6%. REVEAL Lite 2 riskiskoor oli 2,3%-l osalejatest  $< 9$ , 67,4%-l osalejatest 9 kuni 10 ja 30,2%-l osalejatest  $\geq 11$ . Uuringust ZENITH jäeti välja patsiendid, kellel oli diagnoositud HIV-iga seotud PAH, portaalhüpertensiooniga seotud PAH, PVOD või kopsukapillaaride hemangiomatoos või kapillaarse ja/või venoosse haaratuse väljendunud nähud.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli aeg esimese juhuni, mille hulka kuulusid surm kõigil põhjustel, kopsusiirdamine ning PAH-i halvenemise tõttu  $\geq 24$  tunniks hospitaliseerimine. Ravi sotatertseptiga vähendas esmase koondtulemusnäitaja esimese juhu esinemissagedust 76% võrra (HR: 0,24; 95% CI: 0,13; 0,43;  $p < 0,0001$ ) (vt tabel 5). Andmekogumise lõppkuupäeva seisuga oli esmase koondtulemusnäitaja juhtusid sotatertsepti rühmas (15 (17,4%)) väiksemal hulgal osalejatel kui platseeborühmas (47 (54,7%)).

Platseeborühmas oli aja mediaan esimese juhuni 9,6 kuud (95% CI: 6,2; 14,8). Kaplani-Meieri kõverate lahknemine algas ligikaudu 5. nädalal ning erinevus suurenes kogu ülejäänud uuringu kestel (vt joonis 1). Ravitoime oli ühtlane erinevates alamrühmades, sh vanus, sugu, PAH-i alamtüüp (CTD-ga seotud *versus* CTD-ga mitteseotud), WHO funktsionaalne klass, algtaseme taustaravi kaksik- või kolmikraviga, algtaseme ravi prostatsükliini infusioonidega, algtaseme PVR ja algtaseme eGFR.

**Tabel 5. Esmase tulemusnäitaja komponendid uuringus ZENITH**

|                                                                                | <b>Sotatertsept</b><br><br>(N = 86)<br>n (%) | <b>Platseebo</b><br><br>(N = 86)<br>n (%) | <b>Riskitiheduste<br/>suhe<br/>(95% CI)<br/>p-väärtus<sup>a</sup></b> |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| ≥ 1 esmase juhuga osalejate arv (%)<br>uuringu ZENITH ajal või pärast uuringut | 15 (17,4)                                    | 47 (54,7)                                 | 0,24 (0,13; 0,43)<br>< 0,0001                                         |
| Esmase koondtulemusnäitaja esimene juht<br>komponentide kaupa <sup>b</sup>     |                                              |                                           |                                                                       |
| Surm kõigil põhjustel                                                          | 6 (7,0)                                      | 3 (3,5)                                   |                                                                       |
| Kopsusiirdamine                                                                | 1 (1,2)                                      | 1 (1,2)                                   |                                                                       |
| PAH-i halvenemise tõttu ≥ 24 tunniks<br>hospitaliseerimine                     | 8 (9,3)                                      | 43 (50,0)                                 |                                                                       |
| Koondtulemusnäitaja mis tahes juhtudega<br>osalejad <sup>d</sup>               |                                              |                                           |                                                                       |
| Surm kõigil põhjustel <sup>c,e</sup>                                           | 7 (8,1)                                      | 13 (15,1)                                 |                                                                       |
| Kopsusiirdamine                                                                | 1 (1,2)                                      | 6 (7,0)                                   |                                                                       |
| PAH-i halvenemise tõttu ≥ 24 tunniks<br>hospitaliseerimine                     | 8 (9,3)                                      | 43 (50,0)                                 |                                                                       |

<sup>a</sup> Esmase koondtulemusnäitaja analüüs hõlmab esmakordseid hinnatud haigestumuse-suremuse juhtusid kuni andmekogumise lõppkuupäevani. Kaasatud on kõik andmekogumise lõppkuupäevale eelnevad surmajuhud sõltumata hinnangust ja sellest, kas need esinesid uuringu ZENITH kestel või pärast seda.

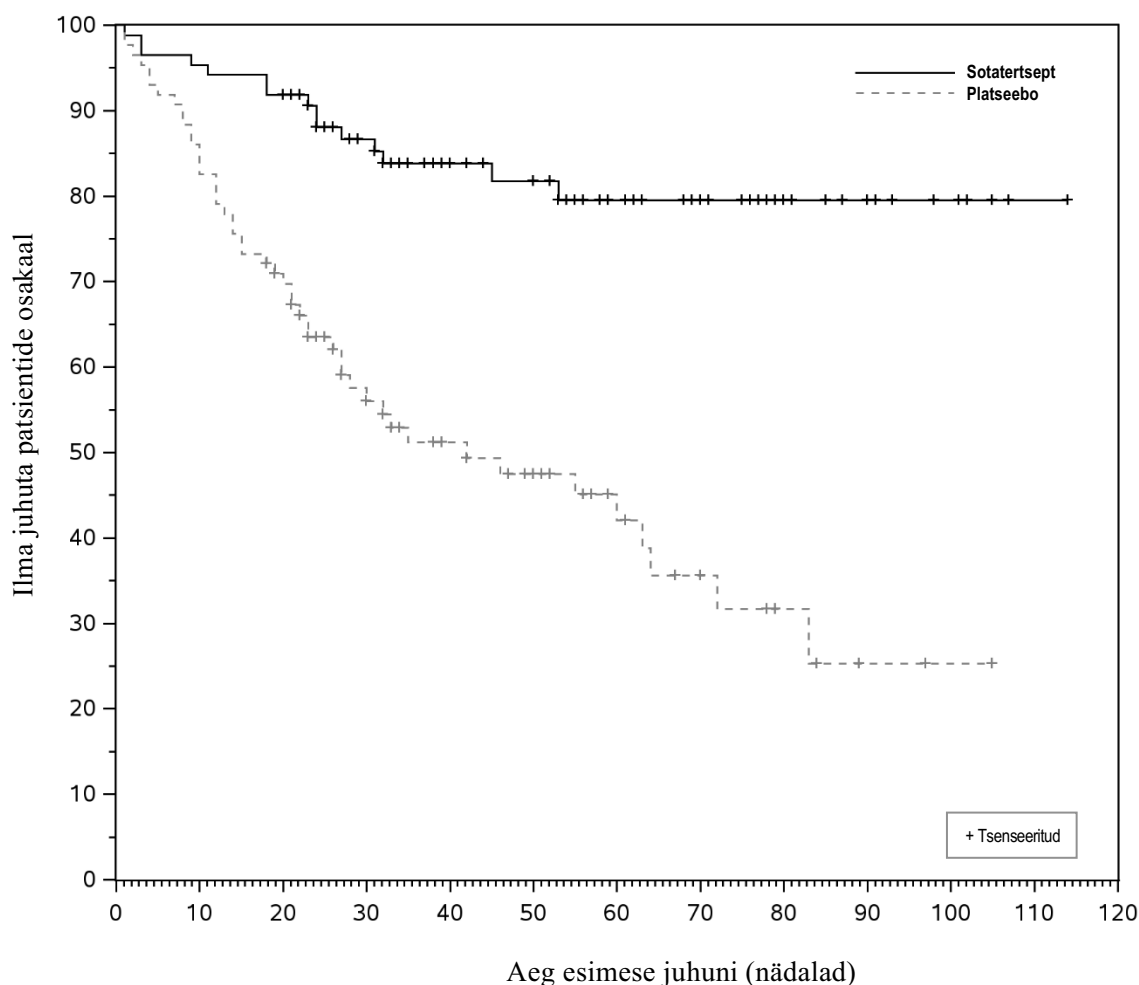
<sup>b</sup> Osalejad, kellel esines > 1 komponent, on arvesse võetud vaid esimesena esinenud komponendi puhul.

<sup>c</sup> Hõlmab kõiki surmajuhatusid kuni andmekogumise lõppkuupäevani, välja arvatud juhud, mis esinesid pärast kopsusiirdamist või uuringusse SOTERIA kaasamist.

<sup>d</sup> Iga esmase koondtulemusnäitaja komponenti näidatakse eraldi tulemusnäitajana. Osaleja on arvesse võetud enam kui ühel real, kui tal esines enam kui üks esmase tulemusnäitaja definitsioonile vastavat juhtu.

<sup>e</sup> Vastab uuringu ZENITH esimesele teisele tulemusnäitajale.

**Joonis 1. Aeg esimese juhuni (sh surm kõigil põhjustel, kopsusiirdamine või PAH-i halvenemise tõttu  $\geq 24$  tunniks hospitaliseerimine) uuringus ZENITH Kaplani-Meieri diagrammil**



|                  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |
|------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|
| Sotatertsept (n) | 86 | 82 | 79 | 61 | 51 | 40 | 28 | 21 | 13 | 9 | 5 | 1 | 0 |
| Platseebo (n)    | 86 | 74 | 59 | 38 | 28 | 23 | 15 | 10 | 5  | 2 | 1 | 0 | 0 |

n = riskiga osalejate arv

Esmase tulemusnäitaja tulemuste alusel peatati uuring, kui vaheanalüüsil tuvastati soodne mõju. Hierarhilise testimisstrateegia esimese teise tulemusnäitaja, üldise elulemuse (OS), esmane analüüs hõlmas kõiki surmajuhtusid kuni andmekogumise lõppkuupäevani, välja arvatud need, mis esinesid pärast kopsusiirdamist või pikaajalisse jälgimisuuringusse kaasamist (vt tabel 5). OS-i HR-i punkthinnang oli sotatertsepti ravirühma kasuks võrreldes platseeborühmaga (HR: 0,42; 95% CI: 0,17; 1,07;  $p = 0,0313$ ), kuid vaheanalüüsil statistilise olulisuse piiri ( $p < 0,0021$ ) ei ületatud.

Ülejäänud teised tulemusnäitajad hõlmasid siirdamisvaba elulemuse, NT-proBNP, keskmise kopsuarteri vererõhu (*pulmonary arterial pressure*, PAP), PVR-i, 6MWD, südame väljutusmahu ja WHO funktsionaalse klassi paranemist.

Siirdamisvaba elulemuse punkthinnang oli sotatertsepti ravirühma kasuks võrreldes platseeborühmaga (HR: 0,34; 95% CI: 0,15; 0,78). 24. nädalal oli NT-proBNP väärtuse ravierinevuse mediaan sotatertsepti ja platseeborühmade vahel -2339,1 pg/ml (95% CI: (-3378,7 kuni -1299,4). Keskmise PAP-i ravierinevuse mediaan sotatertsepti ja platseeborühmade vahel oli -21,2 mm Hg (95% CI: -27,8 kuni -14,6). PVR-i väärtuse ravierinevuse mediaan sotatertsepti ja platseeborühmade vahel oli -339,6 dyn\*sek/cm<sup>5</sup> (95% CI: -511,1 kuni -168,1). 6MWD ravierinevuse mediaan sotatertsepti ja platseeborühmade vahel oli 63,0 m (95% CI: 23,2 kuni 102,7). Südame väljutusmahu ravierinevuse mediaan sotatertsepti ja platseeborühmade vahel oli 0,5 l/min (95%

CI: -0,2 kuni 1,2). WHO funktsionaalse klassi paranemine võrreldes algtaasemega esines 55,8%-l patsientidest sotatertsepti rühmas, võrreldes 27,9%-ga platseeborühmas.

### HYPERION

Uuringus HYPERION hinnati sotatertsepti efektiivsust esmaselt diagnoositud PAH-iga (WHO II või III funktsionaalne klass, diagnoositud 12 kuu jooksul enne sõeluuringut) täiskasvanud patsientidel, kellel oli mõõdukas kuni suur haiguse progressiooni risk. HYPERION oli ülemaailmne topeltpime platseebokontrolliga kliiniline uuring, milles 320 patsienti randomiseeriti suhtega 1 : 1 saama kas sotatertsepti (algannus 0,3 mg/kg, mida suurendati kuni eesmärkannuseni 0,7 mg/kg) (n = 160) või platseebot (n = 160), mida manustati subkutaanselt üks kord iga 3 nädala järel. HYPERION lõpetati varakult, tuginedes positiivsetele tulemustele, mis saadi uuringu ZENITH vaheanalüüsist, ja sotatertsepti kliinilise programmi koondandmete ülevaatest.

Selles uuringus osalejad olid täiskasvanud vanuse mediaaniga 60,0 aastat (vahemik: 18 kuni 88 aastat), kellest 40,6% olid  $\geq 65$ -aastased; 86,3% osalejatest olid valgest rassist ning 76,6% ei olnud hispaanlased ega latiinod; 72,5% olid naised. Uuritud PAH-i etioloogiad olid idiopaatiline PAH (59,4%), sidekoe haigusega (*connective tissue diseases*, CTD) seotud PAH (30,3%), pärilik PAH (5,9%), ravimi või toksiooni poolt indutseeritud PAH (2,5%) ning kaasasündinud südamehaigusega seotud PAH, korrigeeritud süsteemse ja kopsuvereringe vahelise šundiga (vähemalt 1 aasta pärast šundiga korrigeerimist (1,9%)). Keskmine aeg alates PAH-i diagnoosimisest oli 0,7 aastat. Kõik osalejad said PAH-i taustaraviks kas kaksik- (72,2%) või kolmikravi (27,8%) ning 16,6% said prostatsükliini infusioone. WHO II funktsionaalse klassi haigusega patsientide osakaal oli 21,3% ja WHO III funktsionaalsesse klassi kuulus 78,8%. REVEAL Lite 2 riskiskoor oli 20,6%-l osalejatest  $< 6$ , 50,9%-l osalejatest 6 kuni 7 ja 28,1%-l osalejatest  $\geq 8$ . COMPERA 2 riskiskoor oli väike 1,9%-l osalejatest, mõõdukas-väike 64,1%-l osalejatest, mõõdukas-suur 32,2%-l osalejatest, suur 1,6%-l osalejatest ning puudus 0,3%-l osalejatest. Uuringust HYPERION jäeti välja patsiendid, kellel oli diagnoositud HIV-iga seotud PAH, portaalhüpertensiooniga seotud PAH, skistosomiaasiga seotud PAH, PVOD või kopsukapillaaride hemangiomatoos.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli aeg kliinilise halvenemiseni (*time to clinical worsening*, TTCW), mida määratleti kui aega surmani või esimese kinnitatud haigusjuhuni. Selle tulemusnäitaja juhtumite hulka kuulusid surm kõigil põhjustel, plaaniväline PAH-i halvenemise tõttu  $\geq 24$  tunniks hospitaliseerimine, kodade septostoomia, kopsusiirdamine ning 6MWD halvenemine võrreldes algtaasemega koos vähemalt ühega järgmistest: WHO funktsionaalse klassi halvenemine, parempoolse südamepuudulikkuse halvenemise nähud/sümptomid või uue PAH taustaravi lisamine või manustamistee muutmine parenteraalseks.

Sotatertsepti ravirühmas oli esimese kliinilise halvenemise juhu kogemise risk 76% väiksem kui platseeborühmas (HR: 0,24; 95% CI: 0,14; 0,41;  $p < 0,0001$ ) (vt tabel 6). Esmase tulemusnäitaja juht esines sotatertsepti rühmas väiksemal arvul osalejatest (17 (10,6%)) kui platseeborühmas (59 (36,9%)).

Platseeborühmas oli TTCW mediaan 23,0 kuud (95% CI: 17,3; NR). Kaplani-Meieri kõverate lahknemine algas ligikaudu 5. nädalal ning erinevus suurenes kogu ülejäänud uuringu kestel (vt joonis 2). Ravitoime oli ühtlane erinevates alamrühmades, sh vanus, sugu, PAH-i alamtüüp (idiopaatiline PAH, CTD-ga seotud PAH), PAH-i taustaravi kaksik- või kolmikraviga, WHO funktsionaalne klass, ravi prostatsükliini infusioonidega *versus* ilma, PVR, eGFR, REVEAL Lite 2 skoor, mõõdukas-väike *versus* mõõdukas-suur COMPERA 2 riskiskoor.

**Tabel 6. Esmase tulemusnäitaja komponendid uuringus HYPERION**

|                                                                                   | <b>Sotatertsept</b><br><b>(N = 160)</b><br><b>n (%)</b> | <b>Platseebo</b><br><b>(N = 160)</b><br><b>n (%)</b> | <b>Riskitiheduste</b><br><b>suhe</b><br><b>(95% CI)</b><br><b>p-väärtus</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| ≥ 1 esmase juhuga osalejate arv (%)<br>uuringu HYPERION ajal või pärast uuringut* | 17 (10,6)                                               | 59 (36,9)                                            | 0,24 (0,14; 0,41)<br>< 0,0001                                               |
| Esmase koondtulemusnäitaja esimene juht komponentide<br>kaupa†                    |                                                         |                                                      |                                                                             |
| Surm kõigil põhjustel                                                             | 7 (4,4)                                                 | 5 (3,1)                                              |                                                                             |
| Plaaniväline hospitaliseerimine PAH-i halvenemise<br>tõttu ≥ 24 tunniks           | 2 (1,3)                                                 | 12 (7,5)                                             |                                                                             |
| Kodade septostoomia                                                               | 0                                                       | 0                                                    |                                                                             |
| Kopsusiirdamine                                                                   | 0                                                       | 0                                                    |                                                                             |
| Soorituse halvenemine koormusel PAH-i tõttu                                       | 8 (5,0)                                                 | 46 (28,8)                                            |                                                                             |
| Koondtulemusnäitaja komponentide mis tahes juhuga<br>osalejad‡                    |                                                         |                                                      |                                                                             |
| Surm kõigil põhjustel                                                             | 7 (4,4)                                                 | 6 (3,8)                                              |                                                                             |
| Plaaniväline hospitaliseerimine PAH-i halvenemise<br>tõttu ≥ 24 tunniks           | 3 (1,9)                                                 | 14 (8,8)                                             |                                                                             |
| Kodade septostoomia                                                               | 0                                                       | 0                                                    |                                                                             |
| Kopsusiirdamine                                                                   | 0                                                       | 0                                                    |                                                                             |
| Soorituse halvenemine koormusel PAH-i tõttu§                                      | 8 (5,0)                                                 | 46 (28,8)                                            |                                                                             |

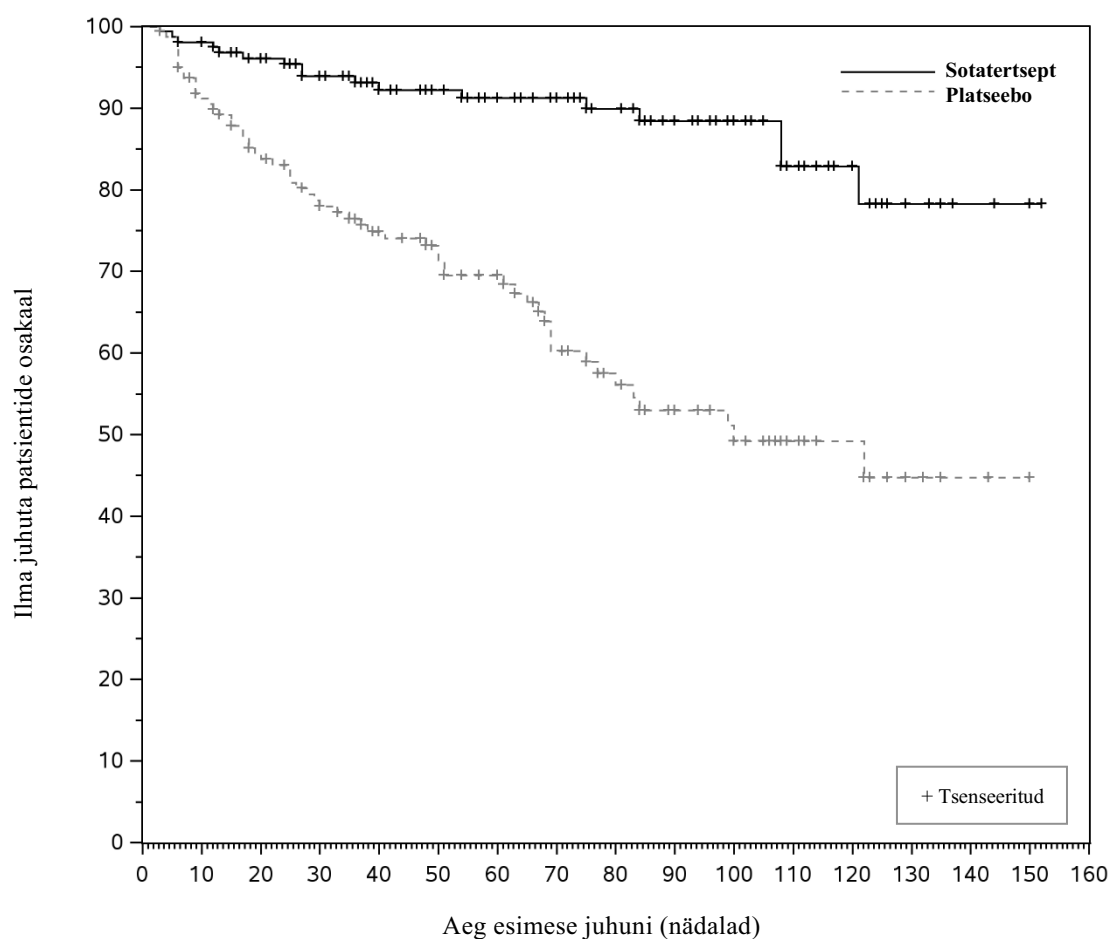
\* Esmase koondtulemusnäitaja analüüs hõlmab esmakordseid hinnatud kliinilise halvenemise juhtusid. Kaasatud on kõik surmajuhud sõltumata hinnangust ja sellest, kas need esinesid uuringu HYPERION kestel või pärast seda, välja arvatud juhud, mis esinesid pärast kaasamist uuringusse SOTERIA.

† Osalejad, kellel esines > 1 komponent, on arvesse võetud vaid esimesena esinenud komponendi puhul. Osalejad, kellel esines esmase juhuna samaaegselt mitu komponenti, on arvesse võetud iga sobiva esmakordse komponendi puhul.

‡ Iga esmase koondtulemusnäitaja komponenti näidatakse eraldi tulemusnäitajana. Osaleja on arvesse võetud enam kui ühel real, kui tal esines enam kui üks esmase tulemusnäitaja definitsioonile vastav juht.

§ Määratletud 6MWD vähenemisena võrreldes keskmisega sõeluuringu ajal 2 järjestikusel katsel (mille vahel pidi olema vähemalt 4 tundi) ja vähemalt ühena järgmistest: WHO funktsionaalse klassi halvenemine, parempoolse südamepuudulikkuse halvenemise nähud/sümptomid või PAH-i taustaravi lisamine/muutmine.

**Joonis 2. Aeg esimese kliinilise halvenemise juhuni uuringus HYPERION Kaplani-Meieri diagrammil**



n = riskiga osalejate arv

Teised tulemusnäitajad hõlmasid järgmiste näitajate paranemist: mitmekomponentne paranemine (*multicomponent improvement*, MCI), NT-proBMP, WHO funktsionaalne klass ja 6MWD.

MCI-d mõõdeti nende osalejate osakaaluga, kes saavutasid 24. nädalaks algväärtusega võrreldes kõik järgneva: 6MWD paranemine (suurenemine  $\geq 30$  m), NT-proBNP paranemine (NT-proBNP vähenemine  $\geq 30\%$  või NT-proBNP taseme  $< 300$  ng/l säilitamine/saavutamine) ja WHO funktsionaalse klassi paranemine või WHO II funktsionaalse klassi säilitamine. Iga MCI määratluse komponendi puhul oli täheldatud osalejate osakaal sotatertsepti rühmas suurem kui platseeborühmas. Kõigile kolmele MCI kriteeriumile vastanud osalejate osakaal oli sotatertsepti rühmas märkimisväärselt suurem (29,4%) kui platseeborühmas (14,6%) ( $p = 0,003$ ). 24. nädalal oli 6MWD väärtuse ravierinevuse mediaan sotatertsepti ja platseeborühmade vahel 21,4 m (95% CI: 4,65; 38,24). NT-proBNP väärtuse ravierinevuse mediaan sotatertsepti ja platseeborühmade vahel oli -308,6 pg/ml (95% CI: -434,84; -182,37). WHO funktsionaalse klassi paranemine võrreldes algtaasemega esines 55,2%-l patsientidest sotatertsepti rühmas, võrreldes 38,9%-ga platseeborühmas.

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Winrevair'iga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

II ja III faasi uuringutes PULSAR, SPECTRA ja STELLAR olid PAH-iga patsientidel tasakaaluseisundi AUC ja tasakaaluseisundi maksimaalse kontsentratsiooni ( $C_{\max}$ ) geomeetrilised keskmised (% variatsioonikoefitsient (CV %)) väärtused annuses 0,7 mg/kg iga 3 nädala järel vastavalt 171,3  $\mu\text{g}\times\text{ööpäev/ml}$  (34,2%) ja 9,7  $\mu\text{g/ml}$  (30%). Sotatertsepti AUC ja  $C_{\max}$  suurenevad proportsionaalselt annusega. Tasakaalukontsentratsioon saabub ligikaudu 15 nädalat kestnud ravi järel. Sotatertsepti AUC akumulatsiooni suhe oli ligikaudu 2,2. III faasi uuringus ZENITH olid sotatertsepti ekspositsioonid PAH-iga osalejatel kooskõlas eelmainitud andmetega.

### Imendumine

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal on subkutaanse (s.c.) ravimvormi absoluutne biosaadavus ligikaudu 66%. Pärast korduvat annustamist iga 4 nädala järel saavutatakse sotatertsepti maksimaalne kontsentratsioon maksimaalse ravimikontsentratsioonini ( $T_{\max}$ ) kuluva aja mediaaniga ligikaudu 7 päeva (vahemik 2 kuni 8 päeva).

### Jaotumine

Sotatertsepti tsentraalne jaotusruumala (CV%) on ligikaudu 3,6 l (24,7%). Perifeerne jaotusruumala (CV%) on ligikaudu 1,7 l (73,3%).

### Biotransformatsioon

Sotatertsept kataboliseerub üldise valkude lagunemise protsessi käigus.

### Eritumine

Sotatertsepti kliirens on ligikaudu 0,18 l ööpäevas. Geomeetiline keskmine terminaalne poolväärtusaeg (CV%) on ligikaudu 21 päeva (33,8%).

### Patsientide erirühmad

#### *Vanus, sugu ja etniline kuuluvus*

Sotatertsepti farmakokineetikas (FK) ei täheldatud erinevusi vanuse (18 kuni 81 aastat), soo ega etnilise kuuluvuse (82,9% europiidid, 3,1% mustanahalised, 7,1% asiaadid ja 6,9% muud) alusel.

#### *Kehakaal*

Sotatertsepti kliirens ja tsentraalne jaotusruumala suurenevad kehakaalu suurenemisega. Soovitav kehakaalul põhinev annustamisskeem tagab sotatertsepti ühtlased plasma kontsentratsioonid.

#### *Neerukahjustus*

Sotatertsepti farmakokineetika oli võrreldav kerge kuni mõõduka neerukahjustusega (eGFR vahemikus 30 kuni 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) PAH-iga patsientidel võrreldes normaalse neerufunktsiooniga (eGFR  $\geq$  90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidega. Raske neerukahjustus (eGFR vahemikus 15...30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 3) ei mõjutanud sotatertsepti farmakokineetikat. Lisaks on sotatertsepti FK võrreldav ilma PAH-ita, lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end-stage renal disease*, ESRD) (eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidel ja normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Sotatertsept ei ole hemodialüüsiga eemaldatav. Saadaval on piiratud andmed sotatertsepti kasutamise kohta PAH-iga patsientidel, kellel on raske neerukahjustus (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### *Maksakahjustus*

Sotatertsepti ei ole uuritud PAH-iga patsientidel, kellel on maksakahjustus (Childi-Pugh' klassifikatsioon A kuni C). Maksakahjustus ei mõjuta eeldatavasti sotatertsepti metabolismi, sest sotatertsept metaboliseerub tsellulaarse katabolismi kaudu.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Sotatertseptiga ei ole läbi viidud kartsinogeensuse ega mutageensuse uuringuid.

#### Korduvtoksilisus

Rottidel ja ahvidel kestsid kõige pikemad subkutaanse toksilisuse uuringud vastavalt 3 kuud ja 9 kuud. Rottidel esinenud kõrvaltoimed hõlmasid eferentsete juhade/munandite degeneratsiooni, neerupealiste kongestiooni/nekroosi ning membranoproliferatiivset glomerulonefriiti ja tubulointerstitsiaalset nefriiti neerudes. Neerudes toimunud muutused ei olnud pöörduvad pärast 1-kuulist taastumisperioodi. Ahvidel hõlmasid kahjulikud muutused interstitsiaalse matriksi suurenemist kortikomedullaarses ühenduskohas, neerupäsmakeste suuruse vähenemist, glomerulonefriiti ja tubulointerstitsiaalset nefriiti neerudes. Ahvidel taandusid neerumuutused osaliselt pärast 3-kuulist taastumisperioodi. Rottidel ja ahvidel olid sotatertsepti ekspositsioonid täheldatavat ebasoodsat toimet mitteavaldaval tasemel (*no observed adverse effect level*, NOAEL)  $\leq 2$  korda suuremad võrreldes kliinilise ekspositsiooniga inimesel maksimaalse soovitatava annuse (*maximum recommended human dose*, MRHD) juures. Muud leiud, mis esinesid ahvidel kliinilise ekspositsiooni väärtuste piires, olid põletikulised maksainfiltraadid, lümfikoe kadu põrnas ning soonepõimiku põletikulised infiltraadid.

#### Reproduktsioonitoksilisus

Emasloomade fertiilsuuringus pikenes innatsükkel, vähenes tiinuste määr, suurenesid implatatsioonieelsed ja -järgsed kaod ning vähenes elusa pesakonna suurus. Emasloomade fertiilsuse tulemusnäitajatele vastava NOAEL taseme juures ületas sotatertsepti ekspositsioon 2-kordselt kliinilist AUC-d MRHD juures.

Isasloomadel esinesid pöördumatud histoloogilised muutused eferentsetes juhades, munandites ja munandimanustes. Histomorfoloogilised muutused rottide munandites korreleerusid vähenenud fertiilsusindeksiga, mis oli pöörduv 13-nädalase ravivaba perioodi kestel. Munandite histoloogilistele muutustele vastavat NOAEL taset ei tuvastatud ning isasloomade fertiilsuse funktsionaalsetele muutustele vastav NOAEL tase vastab süsteemsele ekspositsioonile, mis ületab 2 korda kliinilist ekspositsiooni MRHD juures.

Embrüofetaalse arengutoksilisuse uuringutes hõlmasid rottidel ja küülikutel täheldatud toimed elusloodete arvu ja loote kehamassi vähenemist, luustumise hilinemist ning resorptsioonide ja implantatsioonijärgsete kadude arvu suurenemist. Ainult rottidel esines ka skeletimuutusi (lisaroiete arvu suurenemine ning muutused rinna- või nimmelülide arvus). Rottidel ja küülikutel vastas NOAEL tase sotatertsepti ekspositsioonidele, mis ületasid vastavalt 2 korda ja 0,4 korda kliinilist ekspositsiooni MRHD juures.

Rottide pre- ja postnataalse arengu uuringus ei täheldatud sotatertseptiga seotud kõrvaltoimeid emasloomade esimese põlvkonna (F1) poegadel, kelle emadele manustati tiinuse ajal inimese maksimaalset soovitatavat annust hinnanguliselt kuni 2-kordselt ületavaid annuseid. F1 põlvkonna poegadel, kelle emadele annustati sotatertsepti laktatsiooni ajal, korreleerus poegade kehamassi vähenemine suguküpsuse hilinemisega. Poegade kasvamisele ja küpsemisele avalduva mõju NOAEL tase vastab süsteemsele ekspositsioonile, mis ületab 0,6 korda kliinilist ekspositsiooni MRHD juures.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Pulber

Sidrunhappe monohüdraat (E330)  
Naatriumtsitraat (E331)  
Polüsorbaat 80 (E433)  
Sahharoos

#### Lahusti

Süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

#### Avamata viaal

4 aastat

#### Pärast manustamiskõlblikuks muutmist

Ravimi kasutamisaegne biokeemiline ja biofüüsikaline stabiilsus on tõestatud 4 tunni jooksul temperatuuril kuni 30 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim ära kasutada kohe või mitte hiljem kui 4 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.  
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

#### Winrevair 45 mg süstelahuse pulber ja lahusti

2 ml mahuga I tüüpi klaasist viaal, mis on suletud polümeerkattega bromobutüülkummist punnkorgi ja alumiiniumist sulguriga, millel on laimiroheline polüpropüleenist eemaldatav kate. Viaal sisaldab 45 mg sotatertsepti.

Süstel (I tüüpi klaasist kolbampull, mis on suletud bromobutüülkummist punnkorgiga) sisaldab 1 ml lahustit.

## Winrevair 60 mg süstelahuse pulber ja lahusti

2 ml mahuga I tüüpi klaasist viaal, mis on suletud polümeerkattega bromobutüülkummist punnkorgi ja alumiiniumist sulguriga, millel on burgundiapunane polüpropüleenist eemaldatav kate. Viaal sisaldab 60 mg sotatertsepti.

Süstel (I tüüpi klaasist kolbampull, mis on suletud bromobutüülkummist punnkorgiga) sisaldab 1,3 ml lahustit.

Winrevair'i süstelahuse pulber ja lahusti on saadaval järgmistes pakendi suurustes:

- Komplektid, milles on 1 viaal 45 mg pulbriga, 1 süstel 1,0 ml lahustiga, 1 annustamissüstal, millel on 0,1 ml märgistused, 1 viaaliadapter (13 mm), 1 süstenõel ja 4 alkoholilapikest.
- Komplektid, milles on 2 viaali 45 mg pulbriga, 2 süstlit 1,0 ml lahustiga, 1 annustamissüstal, millel on 0,1 ml märgistused, 2 viaaliadapterit (13 mm), 1 süstenõel ja 8 alkoholilapikest.
- Komplektid, milles on 1 viaal 60 mg pulbriga, 1 süstel 1,3 ml lahustiga, 1 annustamissüstal, millel on 0,1 ml märgistused, 1 viaaliadapter (13 mm), 1 süstenõel ja 4 alkoholilapikest.
- Komplektid, milles on 2 viaali 60 mg pulbriga, 2 süstlit 1,3 ml lahustiga, 1 annustamissüstal, millel on 0,1 ml märgistused, 2 viaaliadapterit (13 mm), 1 süstenõel ja 8 alkoholilapikest.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

### Õige ravimikomplekti valimine

Kui patsiendi kehakaalu tõttu on vajalik kasutada kahte 45 mg või kahte 60 mg viaali, tuleb kahe 1 viaaliga komplekti asemel kasutada ühte 2 viaaliga komplekti, et vältida vajadust teha mitu süstet (vt lõik 6.5).

### Manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamise juhised

Winrevair'i süstelahuse pulber ja lahusti tuleb enne kasutamist muuta manustamiskõlblikuks ning manustada ühe süstena vastavalt patsiendi kehakaalule (vt lõik 4.2).

Lugege komplektiga kaasas olevast eraldi kasutusjuhendi voldikust üksikasjalikke sammsammulisi juhiseid ravimpreparaadi ettevalmistamiseks ja manustamiseks. Allpool on esitatud ülevaade manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamise juhistest.

#### *Manustamiskõlblikuks muutmise*

- Võtke komplekt külmkapist välja ja oodake 15 minutit, et süstel (süstlid) ja ravimpreparaat saaksid enne ettevalmistamist soojeneda toatemperatuurini.
- Kontrollige viaalilt, et ravimpreparaadi kõlblikkusaeg ei oleks möödas. Pulber peab olema valge kuni valkjas ja võib välja näha nagu terve või purunenud paakunud pulbri mass.
- Eemaldage kate viaalilt, mis sisaldab pulbrit, ja pühkige kummist punnkorki alkoholilapikesega.
- Kinnitage viaalile viaaliadapter.
- Kontrollige süstlit visuaalselt kahjustuste või lekete suhtes ja kontrollige süstlis olevat steriilset vett, et selles ei oleks nähtavaid osakesi.
- Murdke ära süstli kork ja kinnitage süstel viaaliadapteri külge.
- Süstige kogu steriilne vesi kinnitatud süstlist viaali, mis sisaldab pulbrit:
  - 45 mg viaaliga on kaasas süstel, mis sisaldab 1,0 ml steriilset vett.
  - 60 mg viaaliga on kaasas süstel, mis sisaldab 1,3 ml steriilset vett.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist saab 45 mg viaalist vaid kuni 0,9 ml ravimiannuse ja 60 mg viaalist vaid kuni 1,2 ml ravimiannuse. Ravimi lõplik kontsentratsioon pärast manustamiskõlblikuks muutmist on 50 mg/ml.

- Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmiseks keerutage viaali ettevaatlikult. Ärge

- loksutage viaali ega raputage jõuliselt.
- Jätke viaal kuni 3 minutiks seisma, et mullid kaoks.
- Kontrollige manustamiskõlblikuks muudetud lahust visuaalselt. Kui see on õigesti segunenud, peab manustamiskõlblikuks muudetud lahus olema selge kuni pärlendav ja värvitu kuni kergelt pruunikaskollane ning selles ei tohi olla klompe ega pulbrit.
- Kruvige süstel viaaliadapteri küljest lahti ja visake tühjendatud süstel minema.
- Kui teile on määratud 2 viaaliga komplekt, korrake selles lõigus olevaid samme teise viaali ettevalmistamiseks.
- Kasutage manustamiskõlblikuks muudetud lahust niipea kui võimalik, kuid mitte hiljem kui 4 tundi pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

#### *Annustamissüstla ettevalmistamine*

- Enne annustamissüstla ettevalmistamist kontrollige manustamiskõlblikuks muudetud lahust visuaalselt. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus peab olema selge kuni pärlendav ja värvitu kuni kergelt pruunikaskollane ning selles ei tohi olla klompe ega pulbrit.
- Pühkige viaaliadapterit alkoholilapikesega.
- Võtke annustamissüstal oma pakendist välja ja ühendage süstal viaaliadapteri külge.
- Pöörake süstal ja viaal põhjaga ülespoole ja tõmmake süstlasse süstimiseks vajalik maht vastavalt patsiendi kehakaalule.
  - Kui annuse suurus nõuab kahe viaali kasutamist, tõmmake esimesest viaalist välja kogu ravim ja süstige kogu sisu aeglaselt teise viaali, et tagada täpne annus.
  - Pöörake süstal ja viaal põhjaga ülespoole ja tõmmake süstlasse vajalik kogus ravimpreparaati.
- Vajadusel suruge kolvi abil süstlast välja liigne ravimpreparaat või õhk.
- Eemaldage süstal viaaliadapteri küljest ja kinnitage süstlale nõel.

#### *Manustamine*

Winrevair'i tuleb manustada ühe subkutaanse süstena.

- Valige süstekoht kõhul (vähemalt 5 cm kaugusel nabast), reie ülaosas või õlavarrel ja pühkige seda alkoholilapikesega. Valige iga süste jaoks uus koht, kus ei ole arme, valulikkust ega verevalumeid.
  - Kui ravimit manustab patsient või hooldaja, tuleb neid juhendada, et nad süstiksid ainult kõhtu või reie ülaosasse (vt voldikut „Kasutusjuhend“).
- Tehke subkutaanne süste.
- Visake tühjendatud süstal minema. Ärge kasutage süstalt korduvalt.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse juhiseid vt lõik 4.4.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
 Waarderweg 39  
 2031 BN Haarlem  
 Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/24/1850/001  
 EU/1/24/1850/002  
 EU/1/24/1850/003  
 EU/1/24/1850/004

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. august 2024

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Winrevair 45 mg süstelahuse pulber

Winrevair 60 mg süstelahuse pulber

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Winrevair 45 mg süstelahuse pulber

Üks viaal sisaldab 45 mg sotatertsepti (*sotaterceptum*). 1 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldab 50 mg sotatertsepti.

Winrevair 60 mg süstelahuse pulber

Üks viaal sisaldab 60 mg sotatertsepti (*sotaterceptum*). 1 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldab 50 mg sotatertsepti.

Sotatertsept on rekombinantne homodimeerne fusioonvalk, mis koosneb omavahel seotud inimese IgG1 Fc domeenist ja IIA tüüpi inimese aktiviinireseptori (ActRIIA) ekstratsellulaarsest domeenist ning see on toodetud hiina hamstri munasarja (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber.

Valge kuni valkjase pulber.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Winrevair kombinatsioonis teiste pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) ravimeetoditega on näidustatud WHO II, III ja IV funktsionaalsesse klassi kuuluva PAH-i raviks täiskasvanud patsientidel (vt lõik 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Winrevair'iga tohib alustada ja peab jälgima ainult arst, kellel on kogemus PAH-i diagnoosimise ja ravi alal.

Annustamine

Winrevair'i manustatakse üks kord iga 3 nädala järel ühe subkutaanse süstena vastavalt patsiendi kehakaalule.

### Soovitav algannus

Enne esimese annuse manustamist tuleb määrata hemoglobiinisaldus (Hgb) ja trombotsüütide arv (vt lõik 4.4). Ravi on vastunäidustatud, kui trombotsüütide arv on  $< 50 \times 10^9/l$  (vt lõik 4.3).

Ravi alustatakse ühekordse annusega 0,3 mg/kg (vt tabel 1).

**Tabel 1. Süstitav maht annuse 0,3 mg/kg puhul**

| Patsiendi kehakaalu vahemik (kg) | Süstitav maht (ml)* | Pakendi tüüp                   |
|----------------------------------|---------------------|--------------------------------|
| 30,0...40,8                      | 0,2                 | Pakendis on<br>1 x 45 mg viaal |
| 40,9...57,4                      | 0,3                 |                                |
| 57,5...74,1                      | 0,4                 |                                |
| 74,2...90,8                      | 0,5                 |                                |
| 90,9...107,4                     | 0,6                 |                                |
| 107,5...124,1                    | 0,7                 |                                |
| 124,2...140,8                    | 0,8                 |                                |
| 140,9...157,4                    | 0,9                 |                                |
| 157,5...174,1                    | 1,0                 | Pakendis on<br>1 x 60 mg viaal |
| 174,2...180,0                    | 1,1                 |                                |

\*Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kontsentratsioon on 50 mg/ml (vt lõik 6.6)

### Soovitav eesmärkannus

Kolm nädalat pärast ühekordset algannust 0,3 mg/kg tuleb pärast rahuldava Hgb ja trombotsüütide arvu kindlakstegemist annust suurendada soovitatava eesmärkannuseni 0,7 mg/kg (vt lõik 4.2 „Annuse kohandamine hemoglobiinisalduse suurenemise või trombotsüütide arvu vähenemise tõttu“). Ravi tuleb jätkata annusega 0,7 mg/kg iga 3 nädala järel, välja arvatud juhul kui annust on vaja kohandada.

**Tabel 2. Süstitav maht annuse 0,7 mg/kg puhul**

| Patsiendi kehakaalu vahemik (kg) | Süstitav maht (ml)* | Pakendi tüüp                    |
|----------------------------------|---------------------|---------------------------------|
| 30,0...31,7                      | 0,4                 | Pakendis on<br>1 x 45 mg viaal  |
| 31,8...38,9                      | 0,5                 |                                 |
| 39,0...46,0                      | 0,6                 |                                 |
| 46,1...53,2                      | 0,7                 |                                 |
| 53,3...60,3                      | 0,8                 |                                 |
| 60,4...67,4                      | 0,9                 |                                 |
| 67,5...74,6                      | 1,0                 | Pakendis on<br>1 x 60 mg viaal  |
| 74,7...81,7                      | 1,1                 |                                 |
| 81,8...88,9                      | 1,2                 |                                 |
| 89,0...96,0                      | 1,3                 | Pakendis on<br>2 x 45 mg viaali |
| 96,1...103,2                     | 1,4                 |                                 |
| 103,3...110,3                    | 1,5                 |                                 |
| 110,4...117,4                    | 1,6                 |                                 |
| 117,5...124,6                    | 1,7                 |                                 |
| 124,7...131,7                    | 1,8                 |                                 |
| 131,8...138,9                    | 1,9                 | Pakendis on<br>2 x 60 mg viaali |
| 139,0...146,0                    | 2,0                 |                                 |
| 146,1...153,2                    | 2,1                 |                                 |
| 153,3...160,3                    | 2,2                 |                                 |
| 160,4...167,4                    | 2,3                 |                                 |
| 167,5 ja enam                    | 2,4                 |                                 |

\*Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kontsentratsioon on 50 mg/ml (vt lõik 6.6)

*Annuse kohandamine hemoglobiinisalduse suurenemise või trombotsüütide arvu vähenemise tõttu*  
Esimese 5 annuse puhul (või kauem, kui väärtused ei ole stabiilsed) tuleb jälgida Hgb ja trombotsüütide arvu. Seejärel tuleb Hgb ja trombotsüütide arv määrata iga 3...6 kuu järel ja vajadusel kohandada annust (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Ravi tuleb 3 nädala võrra edasi lükata (st ühe annuse võrra edasi lükata), kui esineb midagi järgnevast:

- Hgb tõus > 1,24 mmol/l (2 g/dl) võrreldes eelmise annusega ja üle normväärtuse ülempiiri (*upper limit of normal*, ULN).
- Hgb tõus > 2,48 mmol/l (4 g/dl) võrreldes algväärtusega.
- Hgb tõus > 1,24 mmol/l (2 g/dl) üle ULN-i.
- Trombotsüütide arvu vähenemine <  $50 \times 10^9/l$ .

Enne ravi taasalgust tuleb uuesti kindlaks teha Hgb ja trombotsüütide arv.

Kui ravi on edasi lükatud > 9 nädala võrra, tuleb ravi alustada uuesti annusega 0,3 mg/kg ning pärast rahuldava Hgb ja trombotsüütide arvu kindlakstegemist tuleb annust suurendada soovitatava eesmärknähtuseneni 0,7 mg/kg.

Kui ravi on edasi lükatud > 9 nädala võrra seoses trombotsüütide arvu püsimisega <  $50 \times 10^9/l$ , peab arst enne ravi taasalgust uuesti hindama patsiendi kasu/riski suhet.

#### *Vahelejäänud annus*

Kui annus jääb vahele, tuleb see manustada niipea kui võimalik. Kui vahelejäänud annust ei ole manustatud 3 päeva jooksul plaanitud kuupäevast, tuleb raviskeemi kohandada, et säilitada 3-nädalased annustamisintervallid.

#### *Eakad*

≥ 65 aasta vanustel eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

#### *Neerukahjustus*

Neerukahjustuse alusel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Saadaval on piiratud andmed sotatertsepti kasutamise kohta PAH-iga patsientidel, kellel on raske neerukahjustus (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### *Maksakahjustus*

Maksakahjustuse (Childi-Pugh' klass A kuni C) alusel ei ole vaja annust kohandada. Sotatertsepti ei ole maksakahjustusega patsientidel uuritud (vt lõik 5.2).

#### *Lapsed*

Winrevair'i ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Winrevair on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne kasutamist tuleb see muuta manustamiskõlblikuks. Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaat on selge kuni pärlendav ja värvitu kuni kergelt pruunikaskollane lahus.

Winrevair'i tuleb manustada subkutaanse süstena kõhtu (vähemalt 5 cm kaugusel nabast), õlavarde või reie ülaossa. Seda ei tohi süstida kohtadesse, kus nahk on armiline, valulik või verevalumiga. Sama süstek kohta ei tohi kasutada kaheks järjestikuseks süsteks.

Juhised Winrevair'i õigeks ettevalmistamiseks ja manustamiseks vt lõik 6.6.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Patsiendid, kelle trombotsüütide arv on enne ravi alustamist püsivalt  $< 50 \times 10^9/l$ .

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

##### Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

##### Erütrotsütoos

Ravi ajal sotatertseptiga on patsientidel täheldatud Hgb-sisalduse suurenemist. Raske erütrotsütoos võib suurendada tromboembooliliste kõrvaltoimete ja vere hüperviskoossuse sündroomi riski. Erütrotsütoosiga patsientidel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik, sest neil on suurenenud risk tromboembooliliste kõrvaltoimete tekkeks. Hgb-sisaldust tuleb kontrollida enne iga annuse manustamist esimese 5 annuse puhul (või kauem, kui väärtused ei ole stabiilsed) ja seejärel iga 3...6 kuu järel, et teha kindlaks, kas annust on vaja kohandada (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

##### Raske trombotsütopeenia

Mõnedel sotatertseptiga ravi saavatel patsientidel on täheldatud trombotsüütide arvu vähenemist, sh rasket trombotsütopeeniat (trombotsüütide arv  $< 50 \times 10^9/l$ ). Trombotsütopeenia esinemist on sagedamini teatatud patsientidel, kes said ka prostatsükliini infusiooni (7,7% kuni 24,5%) võrreldes patsientidega, kes ei saanud prostatsükliini infusiooni (0,0% kuni 3,7%) (vt lõik 4.8). Raske trombotsütopeenia võib suurendada veritsusjuhtude riski (vt lõik 4.8). Trombotsüütide arvu tuleb kontrollida enne iga annuse manustamist esimese 5 annuse puhul (või kauem, kui väärtused ei ole stabiilsed) ja seejärel iga 3...6 kuu järel, et teha kindlaks, kas annust on vaja kohandada (vt lõik 4.2).

##### Tõsine veritsus

Kliinilistes uuringutes on ravi ajal sotatertseptiga täheldatud tõsiseid veritsusjuhtusid (sh seedetrakti, intrakraniaalne veritsus) 4,3%-l kuni 7,0%-l patsientidest (vt lõik 4.8).

Tõsise veritsusjuhuga patsiendid olid suurema tõenäosusega saanud taustaravi prostatsükliiniga ja/või antitrombootilisi aineid, neil oli väike trombotsüütide arv või vanus 65 või rohkem aastat. Patsiente tuleb nõustada mis tahes verekaotuse nähtude ja sümptomite osas. Arst peab veritsust hindama ja seda vastavalt ravima. Tõsise veritsuse korral ei tohi patsiendile sotatertsepti manustada.

##### Kliiniliste andmete piiratus

Kliinilised uuringud ei hõlmanud patsiente, kellel oli inimese immuunpuudulikkuse viirusega (HIV), portaalse hüpertensiooniga, skistosomiaasiga või kopsu venooklusiivse haigusega (*pulmonary veno occlusive disease*, PVOD) seotud pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon.

##### Teadaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Ravim sisaldab 0,20 mg polüsorbaat 80 ühes ml manustamiskõlblikuks muudetud lahuses. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimeid ei ole uuritud.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naistel on soovitatav teha enne ravi alustamist rasedustest. Fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit ravi ajal ja vähemalt 4 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist, juhul kui ravi katkestatakse (vt lõik 5.3).

### Rasedus

Sotatertsepti kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsetel on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (implantatsioonijärgsete kadude suurenemine, loote kehakaalu vähenemine ja luustumise hiline mine) (vt lõik 5.3).

Winrevair'i ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

### Imetamine

Ei ole teada, kas sotatertsept/metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmine tuleb katkestada ravi ajaks ja 4 kuuks pärast viimase raviannuse manustamist.

### Fertiilsus

Loomkatsete andmetele tuginedes võib sotatertsept kahjustada naiste ja meeste fertiilsust (vt lõik 5.3).

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Sotatertsept ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed nii uuringus STELLAR, ZENITH kui ka HYPERION (suurim esinemissagedus kõigi uuringute lõikes) olid ninaverejooks (45,3%), peavalu (26,7%), teleangiektasid (26,3%), kõhulahtisus (25,6%), hemoglobiinisalduse suurenemine (15,1%), trombotsütopeenid (15,1%), peeringlus (14,7%), seljavalu (14%), lööve (12,3%), seedetrakti veritsus (11,6%) ja igemete veritsus (10,5%).

Kõige sagedamini teatatud tõsised kõrvaltoimed olid trombotsütopeenid (< 1,2%), ninaverejooks (< 1,2%) ja peeringlus (< 1,2%).

Kõige sagedamad ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimed olid ninaverejooks ja teleangiektasid.

### Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Sotatertsepti ohutust hinnati III faasi platseebokontrolliga uuringutes STELLAR, ZENITH ja HYPERION, mis hõlmasid vastavalt 163, 86 ja 160 sotatertseptiga ravitud PAH-iga patsienti (vt lõik 5.1). Sotatertsepti ravi kestuse mediaan uuringus STELLAR oli 313 päeva, uuringus ZENITH 434,5 päeva ja uuringus HYPERION 442,5 päeva.

Tabelis 3 on esitatud sotatertsepti kasutamisel platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse järelevalve käigus teatatud kõrvaltoimed. Need on loetletud MedDRA

organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud kui väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\,000$  kuni  $< 1/1000$ ) ja väga harv ( $< 1/10\,000$ ) ning teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

**Tabel 3. Kõrvaltoimed**

| Organsüsteemi klass                              | Esinemissagedus | Kõrvaltoime                                                                          |
|--------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektsioonid ja infestatsioonid                 | Sage            | Kuseteede infektsioonid                                                              |
| Vere ja lümfisüsteemi häired                     | Väga sage       | Trombotsütopeenia <sup>1,2</sup><br>Suurenenud hemoglobiinisaldus <sup>1</sup>       |
| Närvisüsteemi häired                             | Väga sage       | Pearinglus<br>Peavalu                                                                |
| Südame häired                                    | Teadmata        | Perikardi efusioon <sup>1</sup>                                                      |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | Väga sage       | Ninaverejooks                                                                        |
|                                                  | Aeg-ajalt       | Intrapulmonaalne šunt <sup>3</sup>                                                   |
| Seedetrakti häired                               | Väga sage       | Kõhulahtisus<br>Igemete veritsus <sup>4</sup><br>Seedetrakti veritsus <sup>4,5</sup> |
|                                                  | Sage            | Käärsoole angiektaasia                                                               |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused                  | Väga sage       | Teleangiektaasia <sup>1</sup><br>Lööve                                               |
|                                                  | Sage            | Erüteem<br>Naha hüpopigmentatsioon                                                   |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused         | Väga sage       | Seljavalu <sup>4</sup>                                                               |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid    | Sage            | Süstekoha sügelus                                                                    |
| Uuringud                                         | Sage            | Vererõhu tõus <sup>1,6</sup>                                                         |

<sup>1</sup> Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldus

<sup>2</sup> Hõlmab „trombotsütopeeniat“ ja „trombotsüütide arvu vähenemist“

<sup>3</sup> Vt „pikaajalised ohutusandmed“

<sup>4</sup> Esinemissageduse kategooria põhineb uuringul ZENITH

<sup>5</sup> Hõlmab „seedetrakti veritsust“, „seedetrakti ülaosa veritsust“, „hematemeesi“, „seedetrakti alaosa veritsust“, „hematotseesi“, „rektaalset veritsust“, „verirooja“ ja „maoveritsust“.

<sup>6</sup> Hõlmab „hüpertensiooni“, „diastoolse vererõhu tõusu“ ja „vererõhu tõusu“

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Suurenenud hemoglobiinisaldus*

Uuringus STELLAR teatati Hgb-sisalduse suurenemisest („hemoglobiinisalduse suurenemine“ ja „polütsüteemia“) 8,6%-l sotatertseptiga ravi saavatest patsientidest. Laboratoorsete andmete põhjal esines Hgb-sisalduse mõõdukat suurenemist ( $> 1,24$  mmol/l (2 g/dl) üle ULN-i) 15,3%-l sotatertseptiga ravi saavatest patsientidest.

Uuringus ZENITH teatati Hgb-sisalduse suurenemisest 15,1%-l sotatertseptiga ravi saavatest patsientidest. Laboratoorsete andmete põhjal esines Hgb-sisalduse mõõdukat suurenemist 7,1%-l sotatertseptiga ravi saavatest patsientidest.

Uuringus HYPERION teatati Hgb-sisalduse suurenemisest 11,3%-l sotatertseptiga ravi saavatest patsientidest. Laboratoorsete andmete põhjal esines Hgb-sisalduse mõõdukat suurenemist 5,7%-l sotatertseptiga ravi saavatest patsientidest.

Hgb-sisalduse suurenemist korrigeeriti annuse kohandamisega (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

### *Trombotsütopeenia*

Uuringus STELLAR teatati trombotsütopeeniast („trombotsütopeenia“ ja „trombotsüütide arvu vähenemine“) 10,4%-l sotatertseptiga ravi saavatest patsientidest. Raske trombotsüütide arvu vähenemine  $< 50 \times 10^9/l$  esines 3,1%-l sotatertseptiga ravi saavatest patsientidest. Trombotsütopeeniast teatati sagedamini patsientidel, kes said ka prostatsükliini infusiooni (21,5%), võrreldes patsientidega, kes ei saanud prostatsükliini infusiooni (3,1%).

Uuringus ZENITH teatati trombotsütopeeniast 15,1%-l sotatertseptiga ravi saavatest patsientidest. Raske trombotsüütide arvu vähenemine  $< 50 \times 10^9/l$  esines 6,0%-l sotatertseptiga ravi saavatest patsientidest. Trombotsütopeeniast teatati üksnes patsientidel, kes said ka prostatsükliini infusiooni (24,5%).

Uuringus HYPERION teatati trombotsütopeeniast 4,4%-l sotatertseptiga ravi saavatest patsientidest. Sotatertseptiga ravi saavatel patsientidel ei esinenud rasket trombotsüütide arvu vähenemist  $< 50 \times 10^9/l$ . Trombotsütopeeniast teatati sagedamini patsientidel, kes said ka prostatsükliini infusiooni (7,7%), võrreldes patsientidega, kes ei saanud prostatsükliini infusiooni (3,7%).

Trombotsütopeeniat korrigeeriti annuse kohandamisega (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

### *Teleangiektasias*

Uuringus STELLAR täheldati teleangiektasiasid 16,6%-l sotatertseptiga ravi saavatest patsientidest. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 18,6 nädalat. Teleangiektasias tõttu katkestas sotatertsepti rühmas ravi 1% patsientidest.

Uuringus ZENITH täheldati teleangiektasiasid 25,6%-l sotatertseptiga ravi saavatest patsientidest. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 12,8 nädalat. Sotatertsepti rühmas ei katkestanud teleangiektasias tõttu ravi ükski patsient.

Uuringus HYPERION täheldati teleangiektasiasid 26,3%-l sotatertseptiga ravi saavatest patsientidest. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 19,6 nädalat. Sotatertsepti rühmas katkestas teleangiektasias tõttu ravi 0,6% patsientidest.

### *Vererõhu tõus*

Uuringus STELLAR teatati vererõhu tõusust 4,3%-l sotatertseptiga ravi saavatest patsientidest. 24. nädalaks suurenes sotatertsepti saavatel patsientidel keskmine süstoolne vererõhk algväärtusega võrreldes 2,2 mmHg võrra ja diastoolne vererõhk suurenes 4,9 mmHg võrra.

Uuringus ZENITH teatati vererõhu tõusust 2,3%-l sotatertseptiga ravi saavatest patsientidest. 24. nädalaks suurenes sotatertsepti saavatel patsientidel keskmine süstoolne vererõhk algväärtusega võrreldes 3,1 mmHg võrra ja diastoolne vererõhk suurenes 5,1 mmHg võrra.

Uuringus HYPERION teatati vererõhu tõusust 6,9%-l sotatertseptiga ravi saavatest patsientidest. 24. nädalaks suurenes sotatertsepti saavatel patsientidel keskmine süstoolne vererõhk algväärtusega võrreldes 3,6 mmHg võrra ja diastoolne vererõhk suurenes 4,5 mmHg võrra.

### *Perikardi efusioon*

Sotatertseptiga ravitud patsientidel on teatatud esmakordse või süveneva perikardi efusiooni (sh südametamponaad) juhtudest vaatamata paranenud või stabiilsele PAH hemodünaamikale. Enamik juhtudest teatati patsientidel, kellel oli sidekoe haigusega seotud PAH, olemasolev perikardi efusioon või mõlemad seisundid; enamik patsiente said ka prostatsükliini analooge.

### Eakad

$< 65$ -aastaste ja  $\geq 65$ -aastaste alamrühmade vahel ei esinenud ohutuses erinevusi, välja arvatud veritsusega seotud kõrvaltoimed (kliiniliselt huvipakkuvate kõrvaltoimete koondrühm).

Uuringus STELLAR esines veritsusi sagedamini sotatertsepti vanemaealiste kasutajate alamrühmas (52% vs. 31,9% alla 65-aastastel patsientidel), kuid olulist tasakaalustamatust vanuserühmade vahel ei täheldatud ühegi spetsiifilise veritsuskõrvaltoime puhul. Tõsiseid veritsusi esines 3,6%-l < 65-aastastest ja 8,0%-l ≥ 65-aastastest sotatertsepti saavatest patsientidest.

Uuringus ZENITH esines veritsusi sagedamini sotatertsepti vanemaealiste kasutajate alamrühmas (73,3% versus 60,7% alla 65-aastastel patsientidel). Tõsiseid veritsusi esines 3,6%-l < 65-aastastest ja 13,3%-l ≥ 65-aastastest sotatertsepti saavatest patsientidest.

Uuringus HYPERION esines veritsusi sagedamini sotatertsepti vanemaealiste kasutajate alamrühmas (55,9% versus 38% alla 65-aastastel patsientidel). Tõsiseid veritsusi esines 2,2%-l < 65-aastastest ja 13,2%-l ≥ 65-aastastest sotatertsepti saavatest patsientidest.

#### Pikaajalised ohutusandmed

Pikaajalised ohutuse koondandmed on saadud 431 patsiendilt, kes osalesid II faasi ja III faasi kliinilistes uuringutes (PULSAR, SPECTRA ja STELLAR). Enamik neist patsientidest jätkas uuringus SOTERIA, mis on käimasolev avatud jälgimisuuring sotatertsepti pikaajalise ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks. Keskmine ekspositsiooni kestus oli 173 nädalat, maksimaalne ekspositsioon oli 355 nädalat. Ohutusprofiil oli üldiselt sarnane pöördelises uuringus STELLAR täheldatuga. Parevalt vasakule suunatud intrapulmonaalset šunteerumist on täheldatud patsientidel, kellel ilmnis süvenev hüpokseemia vaatamata pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni hemodünaamika paranemisele.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

I faasi tervete vabatahtlike uuringus koges üks osaleja, kellele manustati sotatertsepti annus 1 mg/kg kohta, Hgb tõusu koos sümptomaatilise hüpertensiooniga; see paranes flebotoomia kasutamisel.

Üleannustamise korral PAH-iga patsiendile tuleb hoolikalt jälgida Hgb ja vererõhu tõusu ning vajadusel osutada sobivat toetavat ravi (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Sotatertsept ei ole hemodialüüsiga eemaldatav.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: hüpertensioonivastased ained, kopsu arteriaalse hüpertensiooni vastased ained, ATC-kood: C02KX06

#### Toimemehhanism

Sotatertsept on aktiiviini signaaliraja inhibiitor, mis on väga selektiivne aktiiviin A suhtes. Aktiiviin A on dimeerne glükoproteiin, mis kuulub transformeeriva kasvufaktor  $\beta$  (*transforming growth factor- $\beta$* , TGF- $\beta$ ) ligandide superperekonda. Aktiiviin A seondub IIA-tüüpi aktiiviinireseptoriga (*activin receptor type IIA*, ActRIIA), mis reguleerib põletiku, rakkude proliferatsiooni, apoptoosi ja kudede homöostaasi põhisignaaliülekannet.

Aktiiviin A tase on PAH-iga patsientidel suurenenud. Aktiiviini seondumine ActRIIA-ga soodustab proliferatiivset signaaliülekannet, samal ajal väheneb antiproliferatiivse II tüüpi luu morfogeneetilise

valgu retseptori (*anti-proliferative bone morphogenetic protein receptor type II*, BMPRII) signaaliülekanne. PAH-i aluseks oleva ActRIIA-BMPRII signaaliülekanne tasakaalustamatus põhjustab veresoonearterite hüperproliferatsiooni ja selle tagajärjel kopsuarteri seina patoloogilist remodelleerimist, ahendades arteri valendikku, suurendades kopsuveresoonte resistentsust ja põhjustades kopsuarteri rõhu tõusu ning parema vatsakese funktsioonihäiret.

Sotatertsept koosneb rekombinantsest homodimeersest IIA tüüpi inimese aktiviiniireseptori-Fc (*recombinant homodimeric activin receptor type IIA-Fc*, ActRIIA-Fc) fusioonvalgust, mis toimib ligandide suhtes lõksuna, korjates ära liigse aktiviini A ja teised ActRIIA ligandid, et pärssida aktiviini signaaliülekanne. Selle tulemusena tasakaalustab sotatertsept taas proliferatiivset (ActRIIA/Smad2/3-vahendatud) ja antiproliferatiivset (BMPRII/Smad1/5/8-vahendatud) signaaliülekanne, moduleerides vaskulaarset proliferatsiooni.

### Farmakodünaamilised toimed

II faasi kliinilises uuringus (PULSAR) hinnati pulmonaalset vaskulaarset resistentsust (*pulmonary vascular resistance*, PVR) PAH-iga patsientidel pärast 24-nädalast ravi sotatertseptiga. PVR-i vähenemine võrreldes algväärtusega oli märkimisväärselt suurem sotatertsepti 0,7 mg/kg ja 0,3 mg/kg rühmades võrreldes platseeborühmaga. Platseeboga korrigeeritud vähimruutude (*least squares*, LS) keskmine erinevus algväärtusest oli -269,4 dyn\*sek/cm<sup>5</sup> (95% CI: -365,8; -173,0) sotatertsepti 0,7 mg/kg rühmas ja -151,1 dyn\*sek/cm<sup>5</sup> (95% CI: -249,6; -52,6) sotatertsepti 0,3 mg/kg rühmas.

PAH-i rottide mudelites vähendas sotatertsepti analoog proinflammatoorsete markerite ekspressiooni kopsuarteri seinal, vähendas leukotsüütide varude täiendamist, pärssis endoteeli- ja silelihasrakkude proliferatsiooni ning soodustas apoptoosi haigestunud veresoonekonnas. Neist rakulistest muutustest tulenevad õhemad veresoonte seinad, arteriaalse ja parema vatsakese remodelleerimisprotsessi pöördumine ning hemodünaamika paranemine.

### *Immunogeensus*

Ravimivastased antikehad (*anti-drug antibodies*, ADA) tuvastati 27%-l patsientidest uuringus STELLAR, 43%-l patsientidest uuringus ZENITH ja 40%-l patsientidest uuringus HYPERION. Mingeid tõendeid ADA-de mõjust farmakokineetikale, efektiivsusele ega ohutusele ei täheldatud.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

#### *STELLAR*

Keskmes uuringus STELLAR hinnati sotatertsepti efektiivsust PAH-iga täiskasvanud patsientidel. STELLAR oli topeltpime platseebokontrolliga mitmekeskuseline paralleelrühmadega kliiniline uuring, milles 323 PAH-iga (WHO II või III klass) patsienti randomiseeriti suhtega 1 : 1 saama kas sotatertsepti (algannus 0,3 mg/kg, mida suurendati kuni eesmärknuseni 0,7 mg/kg) (n = 163) või platseebot (n = 160), mida manustati subkutaanselt üks kord iga 3 nädala järel. Patsiendid jätkasid neile määratud ravi pikaajalise topeltpimeda raviperioodi jooksul, kuni kõik patsiendid olid saanud ravi 24 nädalat.

Selles uuringus osalejad olid täiskasvanud, kelle vanuse mediaan oli 48,0 aastat (vahemik: 18 kuni 82 aastat), neist 16,7% olid ≥ 65-aastased. Kehakaalu mediaan oli 68,2 kg (vahemik: 38,0 kuni 141,3 kg); 89,2% osalejatest olid valgest rassist ja 79,3% ei olnud hispaanlased ega latiinod ning 79,3% olid naised. Kõige sagedamad PAH-i etioloogiad olid idiopaatiline PAH (58,5%), pärilik PAH (18,3%) ja sidekoe haigusega seotud PAH (14,9%), paigaldatud süsteemse/kopsuvereringe šuntidega lihtsa kaasasündinud südamehaigusega seotud PAH (5%) või ravimi või toksiooni poolt indutseeritud PAH (3,4%). Keskmine aeg PAH-i diagnoosimisest kuni sõeluuringuni oli 8,76 aastat.

Enamik osalejaid said PAH-i taustaraviks kas kolmik- (61,3%) või kaksikravi (34,7%) ning üle ühe kolmandiku (39,9%) said prostatsükliini infusioone. WHO II funktsionaalsesse klassi kuuluvate patsientide osakaal oli 48,6% ja WHO III funktsionaalsesse klassi kuuluva haigusega patsientide

osakaal oli 51,4%. Uuringust STELLAR jäeti välja patsiendid, kellel oli diagnoositud HIV-ga seotud PAH, portaalhüpertensiooniga seotud PAH, skistosomiaasiga seotud PAH või PVOD.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli 6 minuti kõnnitesti (*6-Minute Walk Distance*, 6MWD) muutus algväärtusest 24. nädalal. Sotatertsepti ravirühmas oli platseeboga korrigeeritud 6MWD muutuse mediaan võrreldes algväärtusega 24. nädalal 40,8 meetrit (95% CI: 27,5; 54,1;  $p < 0,001$ ). 6MWD platseeboga korrigeeritud muutuste mediaani 24. nädalal hinnati ka alamrühmades. Ravitoime oli ühtlane erinevate alamrühmade (sh sugu, PAH diagnostiline rühm, taustaravi algtasemel, prostatsükliini infusioonravi algtasemel, WHO funktsionaalne klass ja PVR algtasemel) lõikes.

Teised tulemusnäitajad hõlmasid järgmiste näitajate paranemist: mitmekomponentne paranemine (*multicomponent improvement*, MCI), PVR, B-tüüpi natriureetilise propeptiidi N-fragment (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*, NT-proBNP), WHO funktsionaalne klass, surmani või esimese kliinilise halvenemise sündmuseni kuluv aeg.

MCI oli eelnevalt määratletud tulemusnäitaja, mida mõõdeti nende patsientide protsendiga, kes saavutasid 24. nädalaks kõik kolm järgmist kriteeriumi võrreldes algväärtusega: 6MWD paranemine (suurenemine  $\geq 30$  m), NT-proBNP paranemine (NT-proBNP vähenemine  $\geq 30\%$  või NT-proBNP taseme  $< 300$  ng/l säilitamine/saavutamine) ja WHO funktsionaalse klassi paranemine või WHO II funktsionaalse klassi säilitamine.

Haiguse progresseerumist mõõdeti surma või esimese kliinilise halvenemise juhuni kulunud aja järgi. Kliinilise halvenemise juhud hõlmasid seisundi halvenemise tõttu kopsu- ja/või südamesiirdamise ootejärjekorda kandmist, vajadust alustada päästvat ravi heakskiidetud PAH-i taustaraviga või vajadust suurendada prostatsükliini infusiooni annust  $\geq 10\%$  võrra, kodade septostoomia vajadust, hospitaliseerimist PAH-i halvenemise tõttu ( $\geq 24$  tunniks) või PAH-i halvenemist (WHO funktsionaalse klassi halvenemine ja 6MWD vähenemine  $\geq 15\%$  võrra, kusjuures mõlemad sündmused toimusid samaaegselt või erinevatel aegadel). Kliinilise seisundi halvenemise juhte ja surma registreeriti kuni viimase patsiendi 24. nädala visiidini (andmed kuni andmekogumise lõppkuupäevani; ekspositsiooni kestuse mediaan 33,6 nädalat).

24. nädalal esines 38,9%-l sotatertseptiga ravitud patsientidest mitmekomponentse paranemise (*multicomponent improvement*, MCI) paremus võrreldes 10,1%-ga platseeborühmas ( $p < 0,001$ ). PVR-i ravierinevuse mediaan sotatertsepti ja platseeborühma vahel oli  $-234,6$  dyn\*sek/cm<sup>5</sup> (95% CI:  $-288,4$ ;  $-180,8$ ;  $p < 0,001$ ). NT-proBNP ravierinevuse mediaan sotatertsepti ja platseeborühma vahel oli  $-441,6$  pg/ml (95% CI:  $-573,5$ ;  $-309,6$ ;  $p < 0,001$ ). WHO funktsionaalse klassi paranemine võrreldes algtasemega esines 29%-l patsientidest sotatertsepti rühmas *versus* 13,8%-l platseeborühmas ( $p < 0,001$ ).

Võrreldes platseeboga vähendas ravi sotatertseptiga surma või kliinilise halvenemise juhtude esinemissagedust 82% (HR 0,182, 95% CI: 0,075; 0,441;  $p < 0,001$ ) (vt tabel 4). Sotatertsepti ravitoime võrreldes platseeboga avaldus 10. nädalaks ja püsis kogu uuringu vältel.

**Tabel 4. Surm või kliinilise halvenemise juhud uuringus STELLAR**

|                                                                              | <b>Sotatertsept<br/>(N = 163)</b> | <b>Platseebo<br/>(N = 160)</b> |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| Surmud või vähemalt ühe kliinilise halvenemise juhuga isikute koguarv, n (%) | 7 (4,3)                           | 29 (18,1)                      |
| Surmud või vähemalt ühe kliinilise halvenemise juhtude hinnang*, n (%)       |                                   |                                |
| Surm                                                                         | 2 (1,2)                           | 6 (3,8)                        |
| Halvenemise tõttu kopsu- ja/või südamesiirdamise ootejärjekorda lisamine     | 1 (0,6)                           | 1 (0,6)                        |
| Kodade septostoomia vajadus                                                  | 0 (0,0)                           | 0 (0,0)                        |
| PAH-i tõttu hospitaliseerimine ( $\geq 24$ tunniks)                          | 0 (0,0)                           | 8 (5,0)                        |
| PAH-i halvenemine <sup>†</sup>                                               | 4 (2,5)                           | 15 (9,4)                       |

\* Uuritaval võib olla rohkem kui üks hinnang, mis on registreeritud tema esimese kliinilise halvenemise juhu kohta. 2-l platseebot ja mitte ühelgi sotatertsepti kasutanud isikutest oli esimese kliinilise halvenemise juhu kohta dokumenteeritud rohkem kui üks hinnang. Sellest analüüsist on välja jäetud komponent „vajadus alustada päästvat ravi heakskiidetud PAH-i raviga või vajadus suurendada prostatsükliini infusiooni annust vähemalt 10% võrra“.

<sup>†</sup> PAH-i ravi halvenemist määratleti mõlema järgneva sündmuse esinemisega mis tahes ajal, isegi kui need algasid erinevatel aegadel, võrreldes algväärtustega: (a) WHO funktsionaalse klassi halvenemine (II-st III-ks, III-st IV-ks, II-st IV-ks jne); ja (b) 6MWD vähenemine  $\geq 15\%$  võrra (kinnitatud kahe 6MWT-ga, mis on tehtud vähemalt 4-tunnise, kuid mitte rohkem kui 1 nädala pikkuse ajavahega).

N = uuritavate arv täieliku analüüsivalimi (*full analysis set*, FAS) populatsioonis; n = uuritavate arv kategooria kohta. Protsendid on arvutatud valemiga  $(n/N) \cdot 100$ .

### ZENITH

Uuringus ZENITH hinnati sotatertsepti efektiivsust suure suremuse riskiga täiskasvanud patsientidel, kellel oli WHO III või IV funktsionaalsesse klassi kuuluv PAH. ZENITH oli topeltpime platseebokontrolliga mitmekeskuseline paralleelrühmadega kliiniline uuring, milles 172 patsienti randomiseeriti suhtega 1 : 1 saama kas sotatertsepti (algannus 0,3 mg/kg, mida suurendati kuni eesmärknähtavaks 0,7 mg/kg) (n = 86) või platseebot (n = 86), mida manustati subkutaanselt üks kord iga 3 nädala järel. Patsiendid, kellel ei esinenud esmase koondtulemusnäitaja juhtusid, jätkasid topeltpimedas platseebokontrolliga raviperioodis, kuid patsiendid, kellel esines PAH-i halvenemise tõttu  $\geq 24$  tunniks hospitaliseerimise juht, sobisid kaasamiseks avatud pikaajalisse jätku-uuringusse (*long-term follow-up*, LTFU) SOTERIA.

ZENITH uuringus osalejad olid täiskasvanud vanuse mediaaniga 57,5 aastat (vahemik: 18 kuni 75 aastat), kellest 29,1% olid  $\geq 65$ -aastased; 86,6% osalejatest olid valgest rassist ning 87,8% ei olnud hispaanlased ega latiinod; 76,7% olid naised. Uuritud PAH-i etioloogiad olid idiopaatiline PAH (50,0%), sidekoe haigusega seotud (*connective tissue diseases*, CTD) PAH (27,9%), pärilik PAH (10,5%), ravimi või toksiini poolt indutseeritud PAH (6,4%) ning korrigeeritud kaasasündinud šundiga seotud PAH (5,2%). Keskmine aeg PAH-i diagnoosimisest kuni sõeluuringuni oli 7,68 aastat. Osalejad said PAH-i taustaraviks kas kolmik- (72,1%) või kaksikravi (27,9%) ning 59,3% said prostatsükliini infusioone. WHO III funktsionaalse klassi haigusega patsientide osakaal oli 74,4% ja WHO IV funktsionaalsesse klassi kuulus 25,6%. REVEAL Lite 2 riskiskoor oli 2,3%-l osalejatest  $< 9$ , 67,4%-l osalejatest 9 kuni 10 ja 30,2%-l osalejatest  $\geq 11$ . Uuringust ZENITH jäeti välja patsiendid, kellel oli diagnoositud HIV-iga seotud PAH, portaalhüpertensiooniga seotud PAH, PVOD või kopsukapillaaride hemangiomatoos või kapillaarse ja/või venoosse haaratuse väljendunud nähud.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli aeg esimese juhuni, mille hulka kuulusid surm kõigil põhjustel, kopsusiirdamine ning PAH-i halvenemise tõttu  $\geq 24$  tunniks hospitaliseerimine. Ravi sotatertseptiga vähendas esmase koondtulemusnäitaja esimese juhu esinemissagedust 76% võrra (HR: 0,24; 95% CI: 0,13; 0,43;  $p < 0,0001$ ) (vt tabel 5). Andmekogumise lõppkuupäeva seisuga oli esmase koondtulemusnäitaja juhtusid sotatertsepti rühmas (15 (17,4%)) väiksemal hulgal osalejatel kui platseeborühmas (47 (54,7%)).

Platseeborühmas oli aja mediaan esimese juhuni 9,6 kuud (95% CI: 6,2; 14,8). Kaplani-Meieri kõverate lahknemine algas ligikaudu 5. nädalal ning erinevus suurenes kogu ülejäänud uuringu kestel (vt joonis 1). Ravitoime oli ühtlane erinevates alamrühmades, sh vanus, sugu, PAH-i alamtüüp (CTD-ga seotud *versus* CTD-ga mitteseotud), WHO funktsionaalne klass, algtaseme taustaravi kaksik- või kolmikraviga, algtaseme ravi prostatsükliini infusioonidega, algtaseme PVR ja algtaseme eGFR.

**Tabel 5. Esmase tulemusnäitaja komponendid uuringus ZENITH**

|                                                                                | <b>Sotatertsept</b><br><br>(N = 86)<br>n (%) | <b>Platseebo</b><br><br>(N = 86)<br>n (%) | <b>Riskitiheduste</b><br><b>suhe</b><br><b>(95% CI)</b><br><b>p-väärtus<sup>a</sup></b> |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| ≥ 1 esmase juhuga osalejate arv (%)<br>uuringu ZENITH ajal või pärast uuringut | 15 (17,4)                                    | 47 (54,7)                                 | 0,24 (0,13; 0,43)<br>< 0,0001                                                           |
| Esmase koondtulemusnäitaja esimene juht<br>komponentide kaupa <sup>b</sup>     |                                              |                                           |                                                                                         |
| Surm kõigil põhjustel                                                          | 6 (7,0)                                      | 3 (3,5)                                   |                                                                                         |
| Kopsusiirdamine                                                                | 1 (1,2)                                      | 1 (1,2)                                   |                                                                                         |
| PAH-i halvenemise tõttu ≥ 24 tunniks<br>hospitaliseerimine                     | 8 (9,3)                                      | 43 (50,0)                                 |                                                                                         |
| Koondtulemusnäitaja mis tahes juhtudega<br>osalejad <sup>d</sup>               |                                              |                                           |                                                                                         |
| Surm kõigil põhjustel <sup>c,e</sup>                                           | 7 (8,1)                                      | 13 (15,1)                                 |                                                                                         |
| Kopsusiirdamine                                                                | 1 (1,2)                                      | 6 (7,0)                                   |                                                                                         |
| PAH-i halvenemise tõttu ≥ 24 tunniks<br>hospitaliseerimine                     | 8 (9,3)                                      | 43 (50,0)                                 |                                                                                         |

<sup>a</sup> Esmase koondtulemusnäitaja analüüs hõlmab esmakordseid hinnatud haigestumuse-suremuse juhtusid kuni andmekogumise lõppkuupäevani. Kaasatud on kõik andmekogumise lõppkuupäevale eelnevad surmajuhud sõltumata hinnangust ja sellest, kas need esinesid uuringu ZENITH kestel või pärast seda.

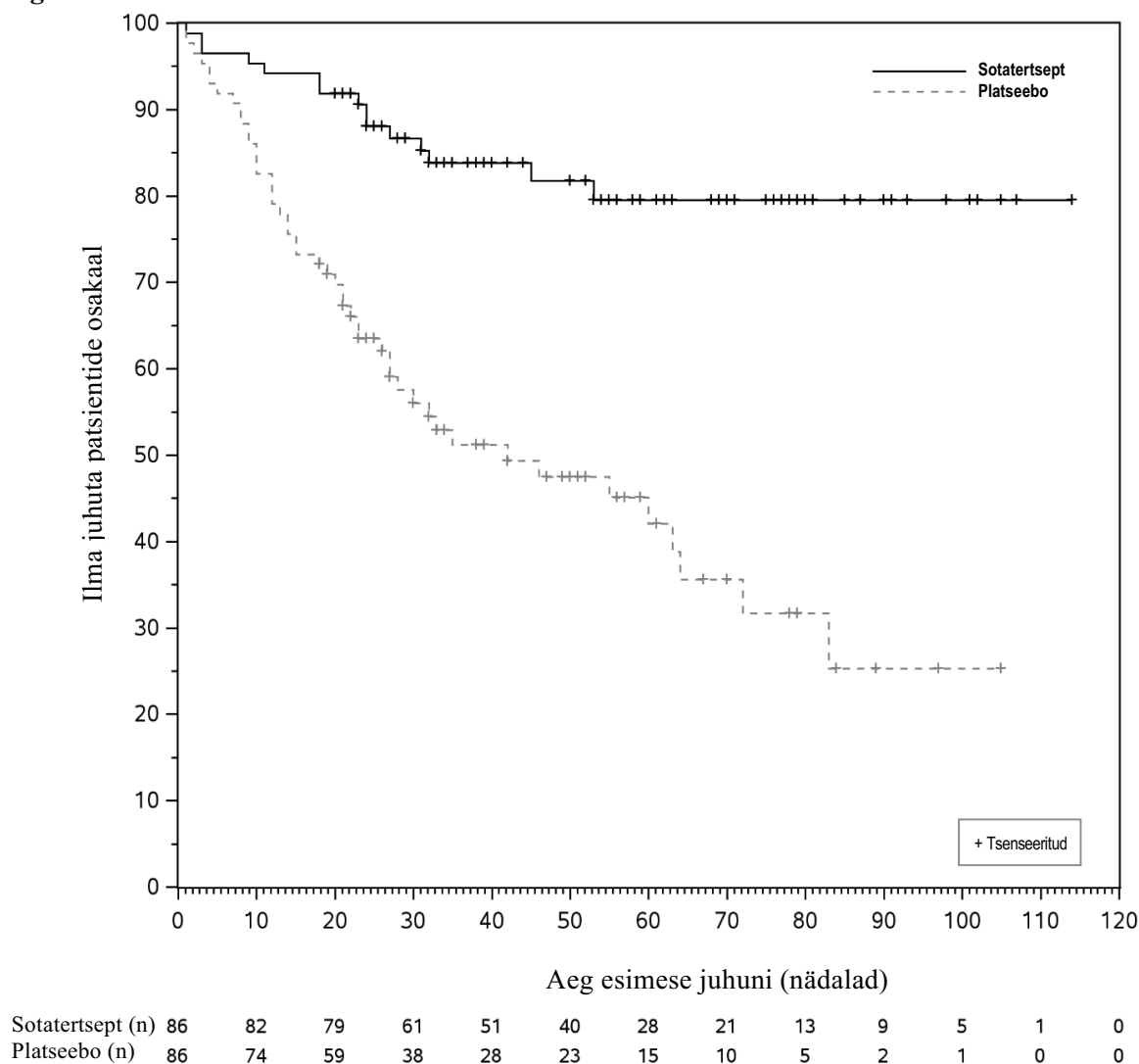
<sup>b</sup> Osalejad, kellel esines > 1 komponent, on arvesse võetud vaid esimesena esinenud komponendi puhul.

<sup>c</sup> Hõlmab kõiki surmajuhatusid kuni andmekogumise lõppkuupäevani, välja arvatud juhud, mis esinesid pärast kopsusiirdamist või uuringusse SOTERIA kaasamist.

<sup>d</sup> Iga esmase koondtulemusnäitaja komponenti näidatakse eraldi tulemusnäitajana. Osaleja on arvesse võetud enam kui ühel real, kui tal esines enam kui üks esmase tulemusnäitaja definitsioonile vastavat juhtu.

<sup>e</sup> Vastab uuringu ZENITH esimesele teisele tulemusnäitajale.

**Joonis 1. Aeg esimese juhuni (sh surm kõigil põhjustel, kopsusiirdamine või PAH-i halvenemise tõttu  $\geq 24$  tunniks hospitaliseerimine) uuringus ZENITH Kaplani-Meieri diagrammil**



n = riskiga osalejate arv

Esmase tulemusnäitaja tulemuste alusel peatati uuring, kui vaheanalüüsil tuvastati soodne mõju. Hierarhilise testimisstrateegia esimese teisese tulemusnäitaja, üldise elulemuse (OS), esmane analüüs hõlmas kõiki surmajuhtusid kuni andmekogumise lõppkuupäevani, välja arvatud need, mis esinesid pärast kopsusiirdamist või pikaajalisse jälgimisuuringusse kaasamist (vt tabel 5). OS-i HR-i punkthinnang oli sotatertsepti ravirühma kasuks võrreldes platseeborühmaga (HR: 0,42; 95% CI: 0,17; 1,07;  $p = 0,0313$ ), kuid vaheanalüüsil statistilise olulisuse piiri ( $p < 0,0021$ ) ei ületatud.

Ülejäänud teisesed tulemusnäitajad hõlmasid siirdamisvaba elulemuse, NT-proBNP, keskmise kopsuarteri vererõhu (*pulmonary arterial pressure*, PAP), PVR-i, 6MWD, südame väljutusmahu ja WHO funktsionaalse klassi paranemist.

Siirdamisvaba elulemuse punkthinnang oli sotatertsepti ravirühma kasuks võrreldes platseeborühmaga (HR: 0,34; 95% CI: 0,15; 0,78). 24. nädalal oli NT-proBNP väärtuse ravierinevuse mediaan sotatertsepti ja platseeborühmade vahel -2339,1 pg/ml (95% CI: (-3378,7 kuni -1299,4)). Keskmise PAP-i ravierinevuse mediaan sotatertsepti ja platseeborühmade vahel oli -21,2 mm Hg (95% CI: -27,8 kuni -14,6). PVR-i väärtuse ravierinevuse mediaan sotatertsepti ja platseeborühmade vahel oli -339,6 dyn\*sek/cm<sup>5</sup> (95% CI: -511,1 kuni -168,1). 6MWD ravierinevuse mediaan sotatertsepti ja platseeborühmade vahel oli 63,0 m (95% CI: 23,2 kuni 102,7). Südame väljutusmahu ravierinevuse mediaan sotatertsepti ja platseeborühmade vahel oli 0,5 l/min (95%

CI: -0,2 kuni 1,2). WHO funktsionaalse klassi paranemine võrreldes algtaasemega esines 55,8%-l patsientidest sotatertsepti rühmas, võrreldes 27,9%-ga platseeborühmas.

### HYPERION

Uuringus HYPERION hinnati sotatertsepti efektiivsust esmaselt diagnoositud PAH-iga (WHO II või III funktsionaalne klass, diagnoositud 12 kuu jooksul enne sõeluuringut) täiskasvanud patsientidel, kellel oli mõõdukas kuni suur haiguse progressiooni risk. HYPERION oli ülemaailmne topeltpime platseebokontrolliga kliiniline uuring, milles 320 patsienti randomiseeriti suhtega 1 : 1 saama kas sotatertsepti (algannus 0,3 mg/kg, mida suurendati kuni eesmärknähtuseni 0,7 mg/kg) (n = 160) või platseebot (n = 160), mida manustati subkutaanselt üks kord iga 3 nädala järel. HYPERION lõpetati varakult, tuginedes positiivsetele tulemustele, mis saadi uuringu ZENITH vaheanalüüsist, ja sotatertsepti kliinilise programmi koondandmete ülevaatest.

Selles uuringus osalejad olid täiskasvanud vanuse mediaaniga 60,0 aastat (vahemik: 18 kuni 88 aastat), kellest 40,6% olid  $\geq 65$ -aastased; 86,3% osalejatest olid valgest rassist ning 76,6% ei olnud hispaanlased ega latiinod; 72,5% olid naised. Uuritud PAH-i etioloogiad olid idiopaatiline PAH (59,4%), sidekoe haigusega (*connective tissue diseases*, CTD) seotud PAH (30,3%), pärilik PAH (5,9%), ravimi või toksiini poolt indutseeritud PAH (2,5%) ning kaasasündinud südamehaigusega seotud PAH, korrigeeritud süsteemse ja kopsuvereringe vahelise šundiga (vähemalt 1 aasta pärast šundiga korrigeerimist (1,9%)). Keskmine aeg alates PAH-i diagnoosimisest oli 0,7 aastat. Kõik osalejad said PAH-i taustaraviks kas kaksik- (72,2%) või kolmikravi (27,8%) ning 16,6% said prostatsükliini infusioone. WHO II funktsionaalse klassi haigusega patsientide osakaal oli 21,3% ja WHO III funktsionaalsesse klassi kuulus 78,8%. REVEAL Lite 2 riskiskoor oli 20,6%-l osalejatest  $< 6$ , 50,9%-l osalejatest 6 kuni 7 ja 28,1%-l osalejatest  $\geq 8$ . COMPERA 2 riskiskoor oli väike 1,9%-l osalejatest, mõõdukas-väike 64,1%-l osalejatest, mõõdukas-suur 32,2%-l osalejatest, suur 1,6%-l osalejatest ning puudus 0,3%-l osalejatest. Uuringust HYPERION jäeti välja patsiendid, kellel oli diagnoositud HIV-iga seotud PAH, portaalhüpertensiooniga seotud PAH, skistosomiaasiga seotud PAH, PVOD või kopsukapillaaride hemangiomatoos.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli aeg kliinilise halvenemiseni (*time to clinical worsening*, TTCW), mida määratleti kui aega surmani või esimese kinnitatud haigusjuhuni. Selle tulemusnäitaja juhtumite hulka kuulusid surm kõigil põhjustel, plaaniväline PAH-i halvenemise tõttu  $\geq 24$  tunniks hospitaliseerimine, kodade septostoomia, kopsusiirdamine ning 6MWD halvenemine võrreldes algtaasemega koos vähemalt ühega järgmistest: WHO funktsionaalse klassi halvenemine, parempoolse südamepuudulikkuse halvenemise nähud/sümptomid või uue PAH taustaravi lisamine või manustamistee muutmine parenteraalseks.

Sotatertsepti ravirühmas oli esimese kliinilise halvenemise juhu kogemise risk 76% väiksem kui platseeborühmas (HR: 0,24; 95% CI: 0,14; 0,41;  $p < 0,0001$ ) (vt tabel 6). Esmase tulemusnäitaja juht esines sotatertsepti rühmas väiksemal arvul osalejatest (17 (10,6%)) kui platseeborühmas (59 (36,9%)).

Platseeborühmas oli TTCW mediaan 23,0 kuud (95% CI: 17,3; NR). Kaplani-Meieri kõverate lahknemine algas ligikaudu 5. nädalal ning erinevus suurenes kogu ülejäänud uuringu kestel (vt joonis 2). Ravitoime oli ühtlane erinevates alamrühmades, sh vanus, sugu, PAH-i alamtüüp (idiopaatiline PAH, CTD-ga seotud PAH), PAH-i taustaravi kaksik- või kolmikraviga, WHO funktsionaalne klass, ravi prostatsükliini infusioonidega *versus* ilma, PVR, eGFR, REVEAL Lite 2 skoor, mõõdukas-väike *versus* mõõdukas-suur COMPERA 2 riskiskoor.

**Tabel 6. Esmase tulemusnäitaja komponendid uuringus HYPERION**

|                                                                                   | <b>Sotatertsept</b><br><b>(N = 160)</b><br><b>n (%)</b> | <b>Platseebo</b><br><b>(N = 160)</b><br><b>n (%)</b> | <b>Riskitiheduste</b><br><b>suhe</b><br><b>(95% CI)</b><br><b>p-väärtus</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| ≥ 1 esmase juhuga osalejate arv (%)<br>uuringu HYPERION ajal või pärast uuringut* | 17 (10,6)                                               | 59 (36,9)                                            | 0,24 (0,14; 0,41)<br>< 0,0001                                               |
| Esmase koondtulemusnäitaja esimene juht komponentide<br>kaupa <sup>†</sup>        |                                                         |                                                      |                                                                             |
| Surm kõigil põhjustel                                                             | 7 (4,4)                                                 | 5 (3,1)                                              |                                                                             |
| Plaaniväline hospitaliseerimine PAH-i halvenemise<br>tõttu ≥ 24 tunniks           | 2 (1,3)                                                 | 12 (7,5)                                             |                                                                             |
| Kodade septostoomia                                                               | 0                                                       | 0                                                    |                                                                             |
| Kopsusiirdamine                                                                   | 0                                                       | 0                                                    |                                                                             |
| Soorituse halvenemine koormusel PAH-i tõttu                                       | 8 (5,0)                                                 | 46 (28,8)                                            |                                                                             |
| Koondtulemusnäitaja komponentide mis tahes juhuga<br>osalejad <sup>‡</sup>        |                                                         |                                                      |                                                                             |
| Surm kõigil põhjustel                                                             | 7 (4,4)                                                 | 6 (3,8)                                              |                                                                             |
| Plaaniväline hospitaliseerimine PAH-i halvenemise<br>tõttu ≥ 24 tunniks           | 3 (1,9)                                                 | 14 (8,8)                                             |                                                                             |
| Kodade septostoomia                                                               | 0                                                       | 0                                                    |                                                                             |
| Kopsusiirdamine                                                                   | 0                                                       | 0                                                    |                                                                             |
| Soorituse halvenemine koormusel PAH-i tõttu <sup>§</sup>                          | 8 (5,0)                                                 | 46 (28,8)                                            |                                                                             |

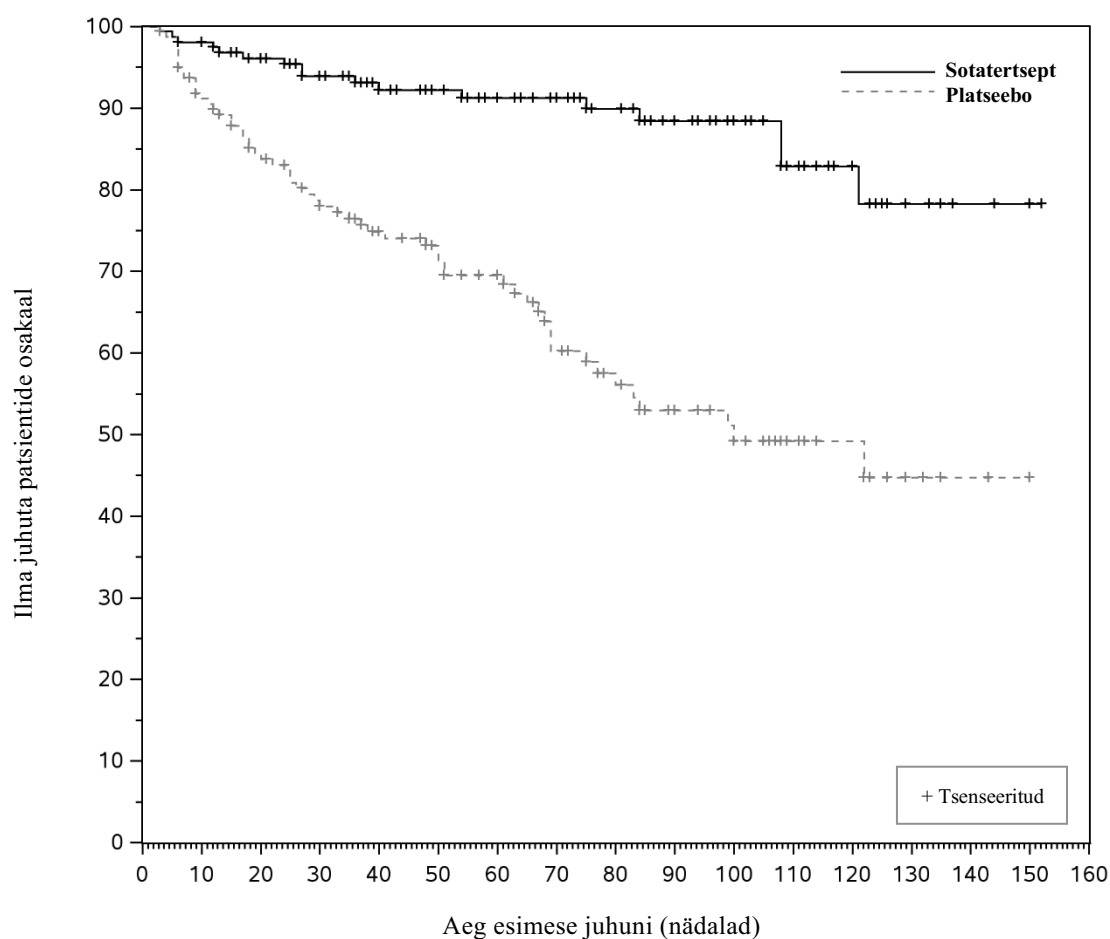
\* Esmase koondtulemusnäitaja analüüs hõlmab esmakordseid hinnatud kliinilise halvenemise juhtusid. Kaasatud on kõik surmajuhud sõltumata hinnangust ja sellest, kas need esinesid uuringu HYPERION kestel või pärast seda, välja arvatud juhud, mis esinesid pärast kaasamist uuringusse SOTERIA.

<sup>†</sup> Osalejad, kellel esines > 1 komponent, on arvesse võetud vaid esimesena esinenud komponendi puhul. Osalejad, kellel esines esmase juhuna samaaegselt mitu komponenti, on arvesse võetud iga sobiva esmakordse komponendi puhul.

<sup>‡</sup> Iga esmase koondtulemusnäitaja komponenti näidatakse eraldi tulemusnäitajana. Osaleja on arvesse võetud enam kui ühel real, kui tal esines enam kui üks esmase tulemusnäitaja definitsioonile vastav juht.

<sup>§</sup> Määratletud 6MWD vähenemisena võrreldes keskmisega sõeluuringu ajal 2 järjestikusel katsel (mille vahel pidi olema vähemalt 4 tundi) ja vähemalt ühena järgmistest: WHO funktsionaalse klassi halvenemine, parempoolse südamepuudulikkuse halvenemise nähud/sümptomid või PAH-i taustaravi lisamine/muutmine.

**Joonis 2. Aeg esimese kliinilise halvenemise juhuni uuringus HYPERION Kaplani-Meieri diagrammil**



|                  |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |
|------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| Sotatertsept (n) | 160 | 152 | 138 | 125 | 109 | 95 | 87 | 75 | 63 | 53 | 40 | 26 | 21 | 10 | 4 | 2 | 0 |
| Platseebo (n)    | 160 | 142 | 122 | 107 | 92  | 80 | 70 | 50 | 40 | 31 | 27 | 16 | 11 | 5  | 2 | 1 | 0 |

n = riskiga osalejate arv

Teised tulemusnäitajad hõlmasid järgmiste näitajate paranemist: mitmekomponentne paranemine (*multicomponent improvement*, MCI), NT-proBMP, WHO funktsionaalne klass ja 6MWD.

MCI-d mõõdeti nende osalejate osakaaluga, kes saavutasid 24. nädalaks võrreldes algväärtusega kõik järgneva: 6MWD paranemine (suurenemine  $\geq 30$  m), NT-proBNP paranemine (NT-proBNP vähenemine  $\geq 30\%$  või NT-proBNP taseme  $< 300$  ng/l säilitamine/saavutamine) ja WHO funktsionaalse klassi paranemine või WHO II funktsionaalse klassi säilitamine. Iga MCI määratluse komponendi puhul oli täheldatud osalejate osakaal sotatertsepti rühmas suurem kui platseeborühmas. Kõigile kolmele MCI kriteeriumile vastanud osalejate osakaal oli sotatertsepti rühmas märkimisväärselt suurem (29,4%) kui platseeborühmas (14,6%) ( $p = 0,003$ ). 24. nädalal oli 6MWD väärtuse ravierinevuse mediaan sotatertsepti ja platseeborühmade vahel 21,4 m (95% CI: 4,65; 38,24). NT-proBNP väärtuse ravierinevuse mediaan sotatertsepti ja platseeborühmade vahel oli -308,6 pg/ml (95% CI: -434,84; -182,37). WHO funktsionaalse klassi paranemine võrreldes algtaasemega esines 55,2%-l patsientidest sotatertsepti rühmas, võrreldes 38,9%-ga platseeborühmas.

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Winrevair'iga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

II ja III faasi uuringutes PULSAR, SPECTRA ja STELLAR olid PAH-iga patsientidel tasakaaluseisundi AUC ja tasakaaluseisundi maksimaalse kontsentratsiooni ( $C_{\max}$ ) geomeetrilised keskmised (% variatsioonikoefitsient (CV %)) väärtused annuses 0,7 mg/kg iga 3 nädala järel vastavalt 171,3  $\mu\text{g}\times\text{ööpäev/ml}$  (34,2%) ja 9,7  $\mu\text{g/ml}$  (30%). Sotatertsepti AUC ja  $C_{\max}$  suurenevad proportsionaalselt annusega. Tasakaalukontsentratsioon saabub ligikaudu 15 nädalat kestnud ravi järel. Sotatertsepti AUC akumulatsiooni suhe oli ligikaudu 2,2. III faasi uuringus ZENITH olid sotatertsepti ekspositsioonid PAH-iga osalejatel kooskõlas eelmainitud andmetega.

### Imendumine

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal on subkutaanse (s.c.) ravimvormi absoluutne biosaadavus ligikaudu 66%. Pärast korduvat annustamist iga 4 nädala järel saavutatakse sotatertsepti maksimaalne kontsentratsioon maksimaalse ravimikontsentratsioonini ( $T_{\max}$ ) kuluva aja mediaaniga ligikaudu 7 päeva (vahemik 2 kuni 8 päeva).

### Jaotumine

Sotatertsepti tsentraalne jaotusruumala (CV%) on ligikaudu 3,6 l (24,7%). Perifeerne jaotusruumala (CV%) on ligikaudu 1,7 l (73,3%).

### Biotransformatsioon

Sotatertsept kataboliseerub üldise valkude lagunemise protsessi käigus.

### Eritumine

Sotatertsepti kliirens on ligikaudu 0,18 l ööpäevas. Geomeetiline keskmine terminaalne poolväärtusaeg (CV%) on ligikaudu 21 päeva (33,8%).

### Patsientide erirühmad

#### *Vanus, sugu ja etniline kuuluvus*

Sotatertsepti farmakokineetika (FK) ei täheldatud erinevusi vanuse (18 kuni 81 aastat), soo ega etnilise kuuluvuse (82,9% europiidid, 3,1% mustanahalised, 7,1% asiaadid ja 6,9% muud) alusel.

#### *Kehakaal*

Sotatertsepti kliirens ja tsentraalne jaotusruumala suurenevad kehakaalu suurenemisega. Soovitav kehakaalul põhinev annustamisskeem tagab sotatertsepti ühtlased plasma kontsentratsioonid.

#### *Neerukahjustus*

Sotatertsepti farmakokineetika oli võrreldav kerge kuni mõõduka neerukahjustusega (eGFR vahemikus 30 kuni 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) PAH-iga patsientidel võrreldes normaalse neerufunktsiooniga (eGFR  $\geq$  90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidega. Raske neerukahjustus (eGFR vahemikus 15...30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 3) ei mõjutanud sotatertsepti farmakokineetikat. Lisaks on sotatertsepti FK võrreldav ilma PAH-ita, lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end-stage renal disease*, ESRD) (eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidel ja normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Sotatertsept ei ole hemodialüüsiga eemaldatav. Saadaval on piiratud andmed sotatertsepti kasutamise kohta PAH-iga patsientidel, kellel on raske neerukahjustus (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### *Maksakahjustus*

Sotatertsepti ei ole uuritud PAH-iga patsientidel, kellel on maksakahjustus (Childi-Pugh' klassifikatsioon A kuni C). Maksakahjustus ei mõjuta eeldatavasti sotatertsepti metabolismi, sest sotatertsept metaboliseerub tsellulaarse katabolismi kaudu.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Sotatertseptiga ei ole läbi viidud kartsinogeensuse ega mutageensuse uuringuid.

#### Korduvtoksilisus

Rottidel ja ahvidel kestsid kõige pikemad subkutaanse toksilisuse uuringud vastavalt 3 kuud ja 9 kuud. Rottidel esinenud kõrvaltoimed hõlmasid eferentsete juhade/munandite degeneratsiooni, neerupealiste kongestiooni/nekroosi ning membranoproliferatiivset glomerulonefriiti ja tubulointerstitsiaalset nefriiti neerudes. Neerudes toimunud muutused ei olnud pöörduvad pärast 1-kuulist taastumisperioodi. Ahvidel hõlmasid kahjulikud muutused interstitsiaalse matriksi suurenemist kortikomedullaarses ühenduskohas, neerupäsmakeste suuruse vähenemist, glomerulonefriiti ja tubulointerstitsiaalset nefriiti neerudes. Ahvidel taandusid neerumuutused osaliselt pärast 3-kuulist taastumisperioodi. Rottidel ja ahvidel olid sotatertsepti ekspositsioonid täheldatavat ebasoodsat toimet mitteavaldaval tasemel (*no observed adverse effect level*, NOAEL)  $\leq 2$  korda suuremad võrreldes kliinilise ekspositsiooniga inimesel maksimaalse soovitatava annuse (*maximum recommended human dose*, MRHD) juures. Muud leiud, mis esinesid ahvidel kliinilise ekspositsiooni väärtuste piires, olid põletikulised maksainfiltraadid, lümfikoe kadu põrnas ning soonepõimiku põletikulised infiltraadid.

#### Reproduktsioonitoksilisus

Emasloomade fertiilsuuringus pikenes innatsükkel, vähenes tiinuste määr, suurenesid implatatsioonieelsed ja -järgsed kaod ning vähenes elusa pesakonna suurus. Emasloomade fertiilsuse tulemusnäitajatele vastava NOAEL taseme juures ületas sotatertsepti ekspositsioon 2-kordselt kliinilist AUC-d MRHD juures.

Isasloomadel esinesid pöördumatud histoloogilised muutused eferentsetes juhades, munandites ja munandimanustes. Histomorfoloogilised muutused rottide munandites korreleerusid vähenenud fertiilsusindeksiga, mis oli pöörduv 13-nädalase ravivaba perioodi kestel. Munandite histoloogilistele muutustele vastavat NOAEL taset ei tuvastatud ning isasloomade fertiilsuse funktsionaalsetele muutustele vastav NOAEL tase vastab süsteemsele ekspositsioonile, mis ületab 2 korda kliinilist ekspositsiooni MRHD juures.

Embrüofetaalse arengutoksilisuse uuringutes hõlmasid rottidel ja küülikutel täheldatud toimed elusloodete arvu ja loote kehamassi vähenemist, luustumise hilinemist ning resorptsioonide ja implantatsioonijärgsete kadude arvu suurenemist. Ainult rottidel esines ka skeletimuutusi (lisaroiete arvu suurenemine ning muutused rinna- või nimmelülide arvus). Rottidel ja küülikutel vastas NOAEL tase sotatertsepti ekspositsioonidele, mis ületasid vastavalt 2 korda ja 0,4 korda kliinilist ekspositsiooni MRHD juures.

Rottide pre- ja postnataalse arengu uuringus ei täheldatud sotatertseptiga seotud kõrvaltoimeid emasloomade esimese põlvkonna (F1) poegadel, kelle emadele manustati tiinuse ajal inimese maksimaalset soovitatavat annust hinnanguliselt kuni 2-kordselt ületavaid annuseid. F1 põlvkonna poegadel, kelle emadele annustati sotatertsepti laktatsiooni ajal, korreleerus poegade kehamassi vähenemine suguküpsuse hilinemisega. Poegade kasvamisele ja küpsemisele avalduva mõju NOAEL tase vastab süsteemsele ekspositsioonile, mis ületab 0,6 korda kliinilist ekspositsiooni MRHD juures.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Pulber

Sidrunhappe monohüdraat (E330)  
Naatriumsitraat (E331)  
Polüsorbaat 80 (E433)  
Sahharoos

### **6.2 Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

#### Avamata viaal

4 aastat

#### Pärast manustamiskõlblikuks muutmist

Ravimi kasutamisaegne biokeemiline ja biofüüsikaline stabiilsus on tõestatud 4 tunni jooksul temperatuuril kuni 30 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim ära kasutada kohe või mitte hiljem kui 4 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.  
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

#### Winrevair 45 mg süstelahuse pulber

2 ml mahuga I tüüpi klaasist viaal, mis on suletud polümeerkattega bromobutüülkummist punnkorgi ja alumiiniumist sulguriga, millel on laimiroheline polüpropüleenist eemaldatav kate. Viaal sisaldab 45 mg sotatertsepti.

#### Winrevair 60 mg süstelahuse pulber

2 ml mahuga I tüüpi klaasist viaal, mis on suletud polümeerkattega bromobutüülkummist punnkorgi ja alumiiniumist sulguriga, millel on burgundiapunane polüpropüleenist eemaldatav kate. Viaal sisaldab 60 mg sotatertsepti.

#### Winrevair süstelahuse pulber ja lahusti on saadaval järgmistes pakendi suurustes:

- Pakendis on 1 viaal, mis sisaldab 45 mg pulbrit
- Pakendis on 2 viaali, mis sisaldavad 45 mg pulbrit

- Pakendis on 1 viaal, mis sisaldab 60 mg pulbrit
- Pakendis on 2 viaali, mis sisaldavad 60 mg pulbrit

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

### Õige ravimikomplekti valimine

Kui patsiendi kehakaalu tõttu on vajalik kasutada kahte 45 mg või kahte 60 mg viaali, tuleb kahe 1 viaaliga komplekti asemel kasutada ühte 2 viaaliga komplekti, et vältida vajadust teha mitu süstet (vt lõik 6.5).

### Manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamise juhised

Winrevair'i süstelahuse pulber tuleb enne kasutamist muuta manustamiskõlblikuks ning manustada ühe süstena vastavalt patsiendi kehakaalule (vt lõik 4.2).

#### *Manustamiskõlblikuks muutmine*

- Võtke pakend külmkapist välja ja oodake 15 minutit, et ravimpreparaat saaks enne ettevalmistamist soojeneda toatemperatuurini.
  - Kontrollige viaalilt, et ravimpreparaadi kõlblikkusaeg ei oleks möödas. Pulber peab olema valge kuni valkjas ja võib välja näha nagu terve või purunenud paakunud pulbri mass.
  - Eemaldage kate viaalilt, mis sisaldab pulbrit, ja pühkige kummist punnkorki alkoholilapikesega.
  - Muutke viaali sisu steriilse veega manustamiskõlblikuks:
    - Igasse 45 mg Winrevair'i viaali tuleb süstida 1,0 ml steriilset vett;
    - Igasse 60 mg Winrevair'i viaali tuleb süstida 1,3 ml steriilset vett.
- Pärast manustamiskõlblikuks muutmist saab 45 mg viaalist vaid kuni 0,9 ml ravimiannuse ja 60 mg viaalist vaid kuni 1,2 ml ravimiannuse. Ravimi lõplik kontsentratsioon pärast manustamiskõlblikuks muutmist on 50 mg/ml.
- Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmiseks keerutage viaali ettevaatlikult. Ärge loksutage viaali ega raputage jõuliselt.
  - Jätke viaal kuni 3 minutiks seisma, et mullid kaoksid.
  - Kontrollige manustamiskõlblikuks muudetud lahust visuaalselt. Kui see on õigesti segunenud, peab manustamiskõlblikuks muudetud lahus olema selge kuni pärlendav ja värvitu kuni kergelt pruunikaskollane ning selles ei tohi olla klompe ega pulbrit.
  - Kui teile on määratud 2 viaaliga pakend, korrake selles lõigus olevaid samme teise viaali ettevalmistamiseks.
  - Kasutage manustamiskõlblikuks muudetud lahust ära niipea kui võimalik, kuid mitte hiljem kui 4 tundi pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

#### *Manustamine*

Winrevair'i tuleb manustada ühe subkutaanse süstena.

- Enne annustamissüstla ettevalmistamist kontrollige manustamiskõlblikuks muudetud lahust visuaalselt. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus peab olema selge kuni pärlendav ja värvitu kuni kergelt pruunikaskollane ning selles ei tohi olla klompe ega pulbrit.
- Tõmmake süstlasse vajalikkogus süstelahust ühest või kahest viaalist, vastavalt patsiendi kehakaalule.
- Valige süstekoht kõhul (vähemalt 5 cm kaugusel nabast), reie ülaosas või õlavarrel ja pühkige seda alkoholilapikesega. Valige iga süste jaoks uus koht, kus ei ole arme, valulikkust ega verevalumeid.
- Tehke subkutaanne süste.
- Visake tühjentatud süstal minema. Ärge kasutage süstalt korduvalt.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse juhiseid vt lõik 4.4.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/24/1850/005  
EU/1/24/1850/006  
EU/1/24/1850/007  
EU/1/24/1850/008

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. august 2024

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA  
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST  
VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE  
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

### Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Abbvie Bioresearch Center  
100 Research Drive  
Worcester, MA 01605  
USA

Samsung Biologics Co. Ltd  
300 Songdo Bio-Daero,  
Yeonsu-Gu, Incheon, 21987,  
Korea Vabariik

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holland

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED – VÄLISPAKEND

Komplekt, milles on üks 45 mg viaal

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Winrevair 45 mg süstelahuse pulber ja lahusti  
*sotaterceptum*

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 45 mg sotatertsepti. Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kontsentratsioon on 50 mg/ml ja viaalist saab välja tõmmata 0,9 ml.

### 3. ABIAINED

Abiained: sidrunhappe monohüdraat (E330), naatriumtsitraat (E331), polüsorbaat 80 (E433), sahharoos, süstevesi.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

1 viaal 45 mg (pulber), 1 süstel (lahusti), 1 viaaliadapter, 1 annustamissüstal, 1 nõel, 4 alkoholilapikest

45 mg



### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte ja voldikut.  
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/24/1850/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Winrevair 45 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC

SN

NN

## 19. MUUD ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KARBIKAANE SISEPINNAL

Ülemine kandik

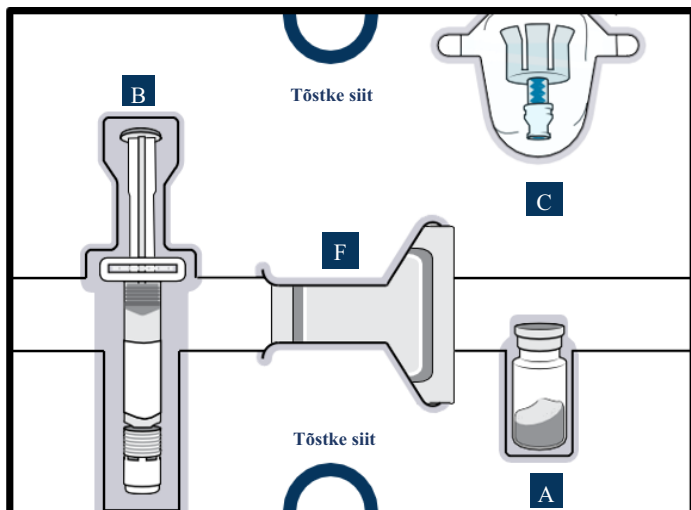
Ülemisel kandikul on vahendid ravimi kokkusegamiseks.

A Ravimiviaal

B Süstel (lahusti)

C Viaaliadapter

F Alkoholiapikese



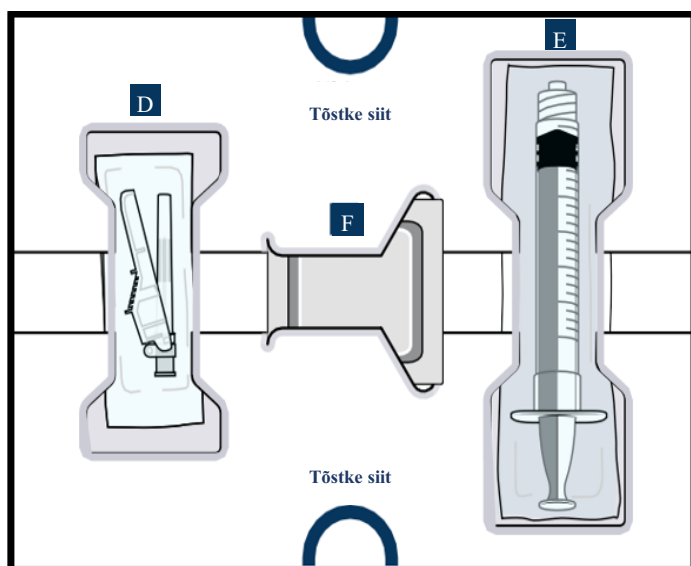
Alumine kandik

Alumisel kandikul on vahendid ravimi süstimiseks.

D Nõel

E Annustamissüstal süstimiseks

F Alkoholiapikese



**Tähtis:** Ärge kasutage Winrevair'i enne, kui teie tervishoiutöötaja on teile või teie hooldajale õpetanud, kuidas seda ravimit õigesti ette valmistada ja süstida. Palun lugege enne Winrevair'i kasutamist **Kasutusjuhendit**.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KARBI ÜLEMISEL KANDIKUL**

**Komplekt, milles on üks 45 mg viaal**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

**4. PARTII NUMBER**

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

A  
B  
C  
F

Tõstke siit

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KARBI ALUMISEL KANDIKUL**

**Komplekt, milles on üks 45 mg viaal**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

**4. PARTII NUMBER**

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

D

E

F

Tõstke siit

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VIAALI ETIKETIL**

**Komplekt, milles on üks 45 mg viaal**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Winrevair 45 mg süstelahuse pulber  
*sotaterceptum*  
*s.c.*

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

45 mg

**6. MUU**

MSD

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA SÜSTLI ETIKETIL**

**Komplekt, milles on üks 45 mg viaal**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Winrevair 45 mg lahusti

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

1 ml

**6. MUU**

MSD

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED – VÄLISPAKEND

**Komplekt, milles on kaks 45 mg viaali**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Winrevair 45 mg süstelahuse pulber ja lahusti  
*sotaterceptum*

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 45 mg sotatertsepti. Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kontsentratsioon on 50 mg/ml ja viaalidest saab välja tõmmata 1,8 ml.

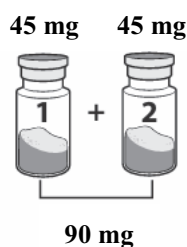
### 3. ABIAINED

Abiained: sidrunhappe monohüdraat (E330), naatriumtsitraat (E331), polüsorbaat 80 (E433), sahharoos, süstevesi.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

2 viaali 45 mg (pulber), 2 süstlit (lahusti), 2 viaaliadapterit, 1 annustamissüstal, 1 nõel, 8 alkoholilapikest



### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte ja voldikut.  
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.  
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/24/1850/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Winrevair 2 x 45 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

## 18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

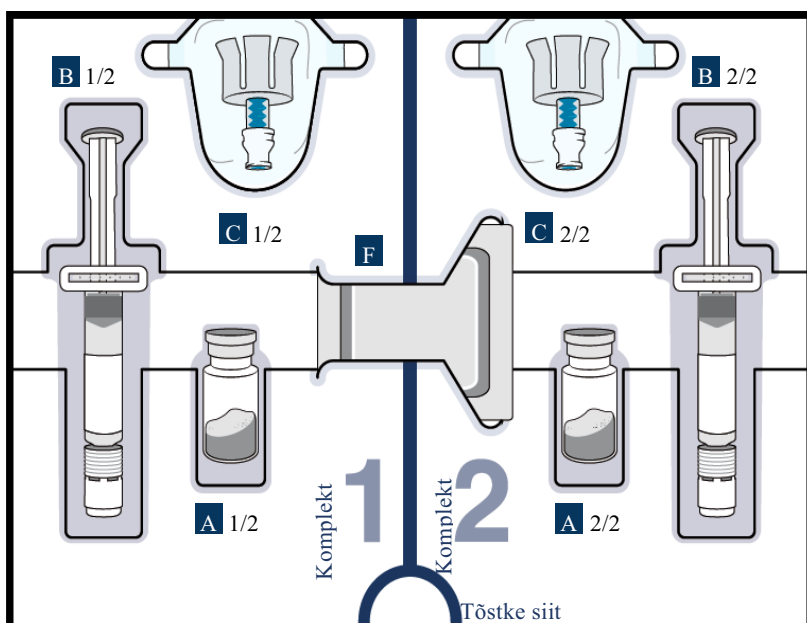
PC  
SN  
NN

## 19. MUUD ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KARBIKAANE SISEPINNAL

Ülemine kandik

Ülemisel kandikul on vahendid ravimi kokkusegamiseks.

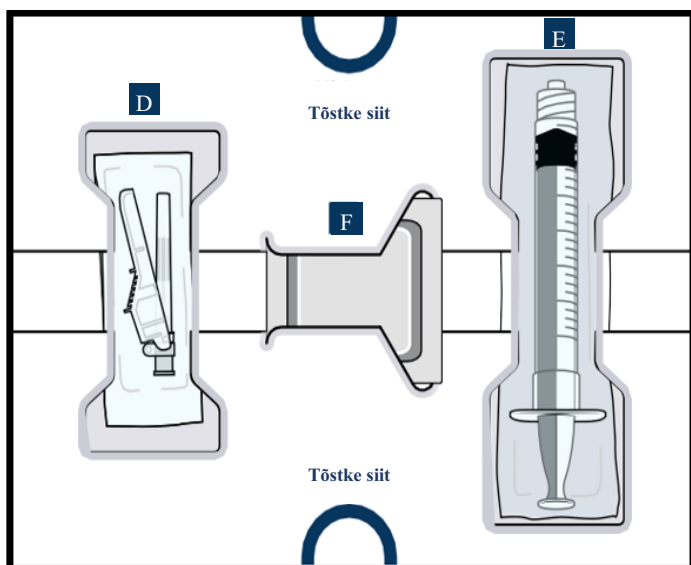
A Ravimiviaal  
B Süstel (lahusti)  
C Viaaliadapter  
F Alkoholilapikese



Alumine kandik

Alumisel kandikul on vahendid ravimi süstimiseks.

D Nõel  
E Annustamissüstal süstimiseks  
F Alkoholilapikese



**Tähtis:** Ärge kasutage Winrevair'i enne, kui teie tervishoiutöötaja on teile või teie hooldajale õpetanud, kuidas seda ravimit õigesti ette valmistada ja süstida. Palun lugege enne Winrevair'i kasutamist **Kasutusjuhendit**.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KARBI ÜLEMISEL KANDIKUL**

**Komplekt, milles on kaks 45 mg viaali**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

**4. PARTII NUMBER**

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

1. komplekt

1/2 A

1/2 B

1/2 C

F

2. komplekt

2/2 A

2/2 B

2/2 C

Tõstke siit

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KARBI ALUMISEL KANDIKUL**

**Komplekt, milles on kaks 45 mg viaali**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

**4. PARTII NUMBER**

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

D

E

F

Tõstke siit

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VIAALI ETIKETIL**

**Komplekt, milles on kaks 45 mg viaali**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Winrevair 45 mg süstelahuse pulber  
*sotaterceptum*  
*s.c.*

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

45 mg

**6. MUU**

MSD

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA SÜSTLI ETIKETIL**

**Komplekt, milles on kaks 45 mg viaali**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Winrevair 45 mg lahusti

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

1 ml

**6. MUU**

MSD

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED – VÄLISPAKEND

Komplekt, milles on üks 60 mg viaal

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Winrevair 60 mg süstelahuse pulber ja lahusti  
*sotaterceptum*

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 60 mg sotatertsepti. Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kontsentratsioon on 50 mg/ml ja viaalist saab välja tõmmata 1,2 ml.

### 3. ABIAINED

Abiained: sidrunhappe monohüdraat (E330), naatriumtsitraat (E331), polüsorbaat 80 (E433), sahharoos, süstevesi.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

1 viaal 60 mg (pulber), 1 süstel (lahusti), 1 viaaliadapter, 1 annustamissüstal, 1 nõel, 4 alkoholilapikest

60 mg



### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte ja voldikut.  
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.  
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/24/1850/003

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Winrevair 60 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## 19. MUUD ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KARBIKAANE SISEPINNAL

Ülemine kandik

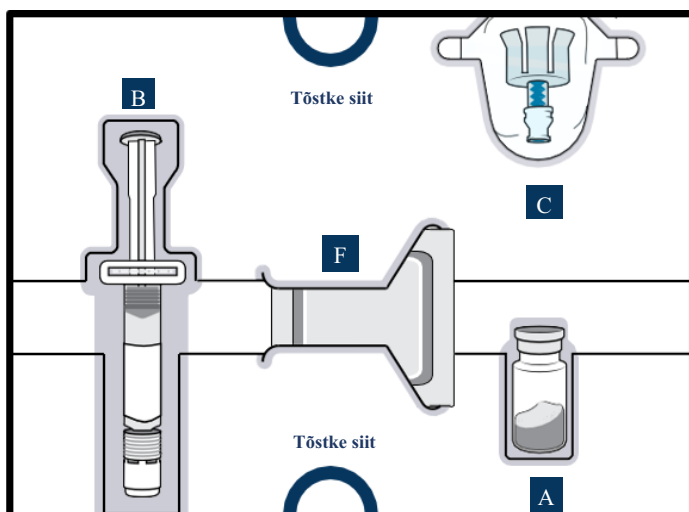
Ülemisel kandikul on vahendid ravimi kokkusegamiseks.

A Ravimiviaal

B Süstel (lahusti)

C Viaaliadapter

F Alkoholiapikessed



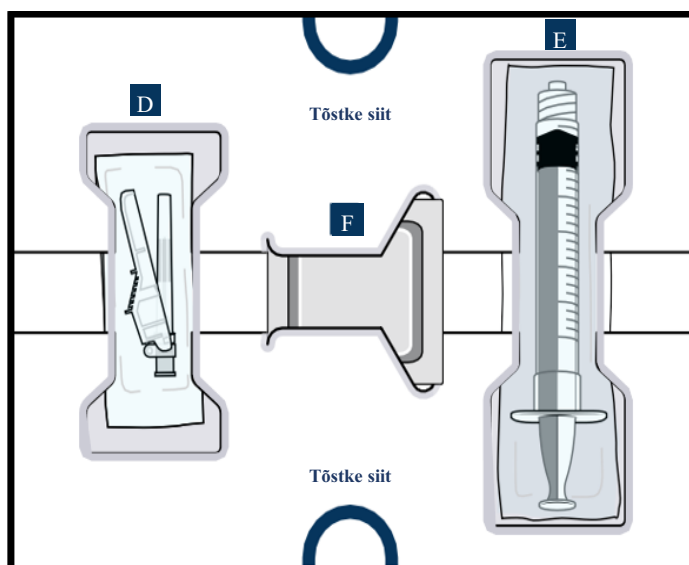
Alumine kandik

Alumisel kandikul on vahendid ravimi süstimiseks.

D Nõel

E Annustamissüstal süstimiseks

F Alkoholiapikessed



**Tähtis:** Ärge kasutage **Winrevair'i** enne, kui teie tervishoiutöötaja on teile või teie hooldajale õpetanud, kuidas seda ravimit õigesti ette valmistada ja süstida. Palun lugege enne Winrevair'i kasutamist **Kasutusjuhendit**.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KARBI ÜLEMISEL KANDIKUL**

**Komplekt, milles on üks 60 mg viaal**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBЛИKKUSAEG**

**4. PARTII NUMBER**

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

A  
B  
C  
F

Tõstke siit

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KARBI ALUMISEL KANDIKUL**

**Komplekt, milles on üks 60 mg viaal**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

**4. PARTII NUMBER**

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

D

E

F

Tõstke siit

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VIAALI ETIKETIL**

**Komplekt, milles on üks 60 mg viaal**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Winrevair 60 mg süstelahuse pulber  
*sotaterceptum*  
*s.c.*

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

60 mg

**6. MUU**

MSD

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA SÜSTLI ETIKETIL**

**Komplekt, milles on üks 60 mg viaal**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Winrevair 60 mg lahusti

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

1,3 ml

**6. MUU**

MSD

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED – VÄLISPAKEND

Komplekt, milles on kaks 60 mg viaali

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Winrevair 60 mg süstelahuse pulber ja lahusti  
*sotaterceptum*

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 60 mg sotatertsepti. Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kontsentratsioon on 50 mg/ml ja viaalidest saab välja tõmmata 2,4 ml.

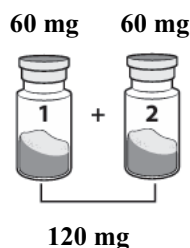
### 3. ABIAINED

Abiained: sidrunhappe monohüdraat (E330), naatriumtsitraat (E331), polüsorbaat 80 (E433), sahharoos, süstevesi.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

2 viaali 60 mg viaali (pulber), 2 süstlit (lahusti), 2 viaaliadapterit, 1 annustamissüstal, 1 nõel, 8 alkoholilapikest



### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte ja voldikut.  
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.  
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/24/1850/004

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Winrevair 2 x 60 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## 19. MUUD ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KARBIKAANE SISEPINNAL

Ülemine kandik

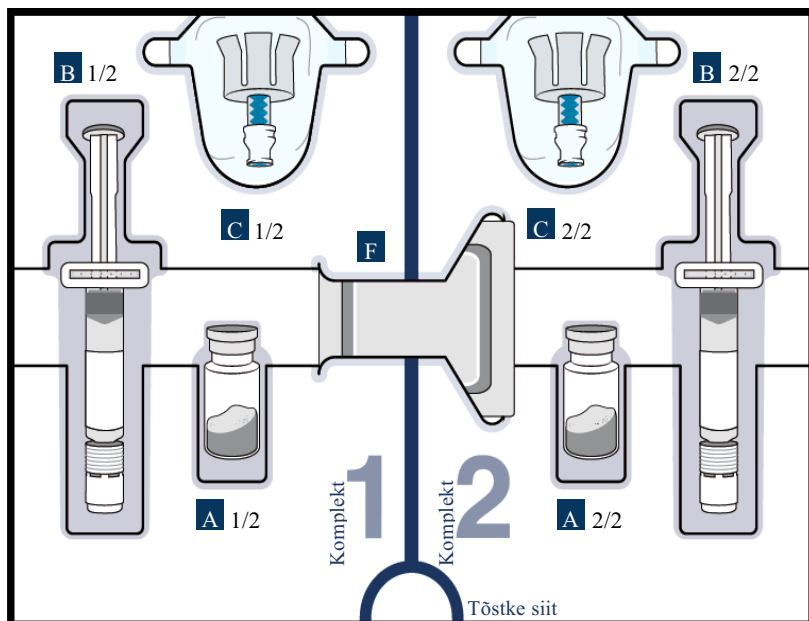
Ülemisel kandikul on vahendid ravimi kokkusegamiseks.

A Ravimiviaal

B Süstel (lahusti)

C Viaaliadapter

F Alkoholilapikese



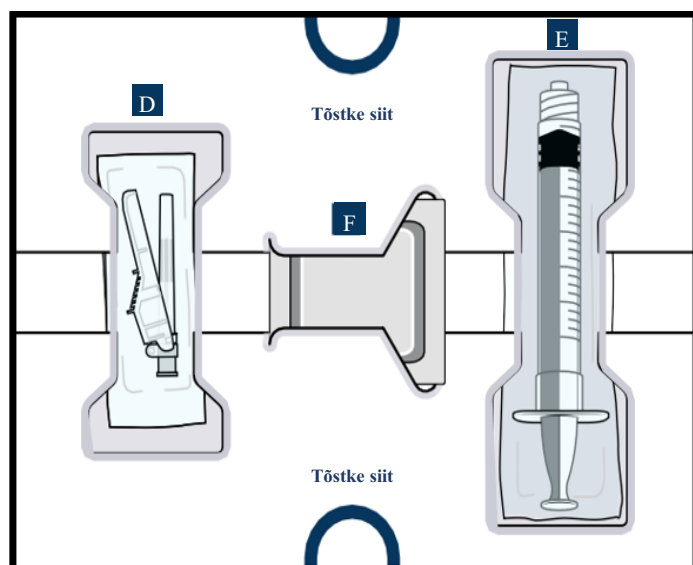
Alumine kandik

Alumisel kandikul on vahendid ravimi süstimiseks.

D Nõel

E Annustamissüstal süstimiseks

F Alkoholilapikese



**Tähtis:** Ärge kasutage **Winrevair'i** enne, kui teie tervishoiutöötaja on teile või teie hooldajale õpetanud, kuidas seda ravimit õigesti ette valmistada ja süstida. Palun lugege enne Winrevair'i kasutamist **Kasutusjuhendit**.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KARBI ÜLEMISEL KANDIKUL**

**Komplekt, milles on kaks 60 mg viaali**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

**4. PARTII NUMBER**

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

1. komplekt

1/2 A

1/2 B

1/2 C

F

2. komplekt

2/2 A

2/2 B

2/2 C

Tõstke siit

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KARBI ALUMISEL KANDIKUL**

**Komplekt, milles on kaks 60 mg viaali**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

**4. PARTII NUMBER**

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

D

E

F

Tõstke siit

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VIAALI ETIKETIL**

**Komplekt, milles on kaks 60 mg viaali**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Winrevair 60 mg süstelahuse pulber  
*sotaterceptum*  
*s.c.*

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

60 mg

**6. MUU**

MSD

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA SÜSTLI ETIKETIL**

**Komplekt, milles on kaks 60 mg viaali**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Winrevair 60 mg lahusti

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

1,3 ml

**6. MUU**

MSD

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED – VÄLISPAKEND

Pakend, milles on üks 45 mg viaal

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Winrevair 45 mg süstelahuse pulber  
*sotaterceptum*

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 45 mg sotatertsepti. Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kontsentratsioon on 50 mg/ml ja viaalist saab välja tõmmata 0,9 ml.

### 3. ABIAINED

Abiained: sidrunhappe monohüdraat (E330), naatriumtsitraat (E331), polüsorbaat 80 (E433), sahharoos.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber

1 viaal 45 mg

45 mg



### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/24/1850/005

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC

SN

NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VIAALI ETIKETIL**

**Pakend, milles on üks 45 mg viaal**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Winrevair 45 mg süstelahuse pulber  
*sotaterceptum*  
*s.c.*

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

45 mg

**6. MUU**

MSD

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED – VÄLISPAKEND

Pakend, milles on kaks 45 mg viaali

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Winrevair 45 mg süstelahuse pulber  
*sotaterceptum*

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 45 mg sotatertsepti. Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kontsentratsioon on 50 mg/ml ja viaalidest saab välja tõmmata 1,8 ml.

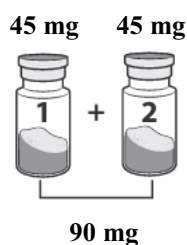
### 3. ABIAINED

Abiained: sidrunhappe monohüdraat (E330), naatriumtsitraat (E331), polüsorbaat 80 (E433), sahharoos.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber

2 viaali 45 mg



### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.  
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/24/1850/006

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VIAALI ETIKETIL**

**Pakend, milles on kaks 45 mg viaali**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Winrevair 45 mg süstelahuse pulber  
*sotaterceptum*  
s.c.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

45 mg

**6. MUU**

MSD

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED – VÄLISPAKEND

Pakend, milles on üks 60 mg viaal

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Winrevair 60 mg süstelahuse pulber  
*sotaterceptum*

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 60 mg sotatertsepti. Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kontsentratsioon on 50 mg/ml ja viaalist saab välja tõmmata 1,2 ml.

### 3. ABIAINED

Abiained: sidrunhappe monohüdraat (E330), naatriumtsitraat (E331), polüsorbaat 80 (E433), sahharoos.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber.

1 viaal 60 mg

60 mg



### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.  
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/24/1850/007

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN

NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VIAALI ETIKETIL**

**Pakend, milles on üks 60 mg viaal**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Winrevair 60 mg süstelahuse pulber  
*sotaterceptum*  
*s.c.*

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

60 mg

**6. MUU**

MSD

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED – VÄLISPAKEND

Pakend, milles on kaks 60 mg viaali

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Winrevair 60 mg süstelahuse pulber  
*sotaterceptum*

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 60 mg sotatertsepti. Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kontsentratsioon on 50 mg/ml ja viaalidest saab välja tõmmata 2,4 ml.

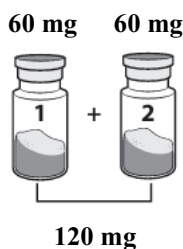
### 3. ABIAINED

Abiained: sidrunhappe monohüdraat (E330), naatriumtsitraat (E331), polüsorbaat 80 (E433), sahharoos.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber

2 viaali 60 mg



### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.  
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/24/1850/008

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VIAALI ETIKETIL**

**Pakend, milles on kaks 60 mg viaali**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Winrevair 60 mg süstelahuse pulber  
*sotaterceptum*  
s.c.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

60 mg

**6. MUU**

MSD

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Winrevair 45 mg süstelahuse pulber ja lahusti

### Winrevair 60 mg süstelahuse pulber ja lahusti

sotatertsept (*sotaterceptum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Winrevair ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Winrevair'i kasutamist
3. Kuidas Winrevair'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Winrevair'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Winrevair ja milleks seda kasutatakse

Winrevair sisaldab toimeainet sotatertsepti.

Seda kasutatakse koos teiste ravimitega kopsu arteriaalse hüpertensiooni (*pulmonary arterial hypertension*, PAH) raviks **täiskasvanutel**. PAH on teatud tüüpi kõrge vererõhk teie kopsuarterites. PAH-i korral on need arterid kitsenenud, mis raskendab südame tööd vere pumpamisel läbi nende veresoonte ning põhjustab sümptomeid, nagu väsimus, pearinglus ja hingamisraskus.

Winrevair toimib PAH-i põhjustele, mis vastutavad kopsuarterite ahenemise eest, kergendades südame tööd vere pumpamisel teie kopsudesse ja aeglustades haiguse edasiarenemist. See võib leevendada teie PAH-i sümptomeid, aitab pikendada teie elu ja vähendada kopsusiirdamise vajadust või PAH-i tõttu haiglaravile sattumist.

#### 2. Mida on vaja teada enne Winrevair'i kasutamist

##### Winrevair'i ei tohi kasutada

- kui olete sotatertsepti või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui vereliistakute sisaldus teie veres on korduvalt liiga väike.

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Winrevair võib suurendada teie vere hemoglobiinisaldust, vähendada vereliistakute sisaldust teie veres või suurendada raske veritsuse riski.

Enne Winrevair'i kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teie **vere hemoglobiini** (vere punaliblede olev valk, mis kannab kehas hapnikku) **tase on kõrge**.

See suurendab võimalust, et teil võib tekkida verehüüve, mis võib ummistada veresoone. Selle ravimi kasutamise ajal kontrollib arst vereanalüüsidega teie hemoglobiinitaset iga kord enne annuse manustamist esimese 5 annuse puhul või vajadusel kauem ning edasi regulaarselt.

- kui teil on **veres vähe vereliistakuid** (vererakud, mis aitavad verel hüübida). See võib põhjustada kergesti tekkivaid verevalumeid, sisselõikehaavade ja ninaverejooksude kestuse pikenemist. Selle ravimi kasutamise ajal kontrollib arst vereanalüüsidega teie vereliistakute sisaldust iga kord enne annuse manustamist esimese 5 annuse puhul või vajadusel kauem ning edaspidi regulaarselt. Arst ei alusta ravi, kui vereliistakute sisaldus teie veres on korduvalt liiga väike.
- **tõsise veritsuse nähud ja sümptomid:**
  - püsiv peavalu
  - iiveldus
  - nõrkus
  - must või tõrvataoline roe
  - veriroe
  - erepunane veri oksemassis või köhimisel
  - püsivad kõhukrambid
  - tugev seljavalu
  - ebatavaliselt tugev menstruaalveritsus

Need on tõsise veritsuse nähud ja sümptomid. Veritsus võib tekkida Winrevair'i kasutamise ajal ning selle tekkimine on tõenäolisem, kui te võtate Winrevair'i koos teatud ravimitega. Teie arst selgitab teile, kuidas seda ära tunda. Rääkige oma arstiga, kui te märkate mõnda nendest nähtudest või sümptomitest. Tõsise veritsuse korral võite vajada haiglaravi, vereülekandeid või muud ravi, ning see võib olla eluohtlik.

### **Lapsed ja noorukid**

Ärge andke seda ravimit alla 18-aastastele lastele ja noorukitele. Ei ole teada, kas see ravim on ohutu ja omab toimet alla 18-aastastele inimestele.

### **Muud ravimid ja Winrevair**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

#### Rasedus:

Winrevair võib kahjustada teie sündimata last.

Seda ravimit ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal. Arst peab tegema teile rasedustesti, enne kui te alustate oma ravi, ning te peate kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit (kontratseptsioon) ravi ajal ja vähemalt 4 kuu jooksul pärast Winrevair'i viimase annuse manustamist. Küsige oma arstilt või apteekrilt, millised rasestumisvastased vahendid teile kõige paremini sobiksid.

Rääkige viivitamatult oma arstile, kui te rasestute selle ravimi kasutamise ajal või arvate, et võite olla rase.

#### Imetamine:

Ei ole teada, kas Winrevair eritub rinnapiima. Ärge imetage last ravi ajal ja vähemalt 4 kuu jooksul pärast Winrevair'i viimast annust. Arutage oma arsti või apteekriga, milline on parim viis, kuidas oma last toita.

#### Viljakus:

Winrevair võib vähendada naiste ja meeste viljakust.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

See ravim ei mõjuta tõenäoliselt teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

### **Winrevair sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### **Winrevair sisaldab polüsorbaat 80**

Ravim sisaldab 0,20 mg polüsorbaat 80 ühes ml manustamiskõlblikuks muudetud lahuses. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Rääkige oma arstile, kui teil on mis tahes teadaolevaid allergiaid.

## **3. Kuidas Winrevair'i kasutada**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

Soovitav annustamisskeem on üks süste iga 3 nädala järel.

### **Teie annus**

- Teie Winrevair'i annus sõltub teie kehakaalust ja vereanalüüsist. Teile manustatakse esimene annus 0,3 mg/kg, mida seejärel suurendatakse annuseni 0,7 mg/kg.
- Arst ütleb teile, kui palju Winrevair'i manustada ja millal seda manustada. On äärmiselt tähtis, et te järgiksite oma arsti juhiseid.
- Ärge manustage Winrevair'i sagedamini, kui arst teile ütleb. Kui te ei ole kindel, millal Winrevair'i manustada, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Arst jälgib teie annust**

- Iga kord enne esimese 5 annuse manustamist või vajadusel kauem ning regulaarselt Winrevair'i kasutamise ajal teeb arst teile vereanalüüse, et jälgida teie seisundit ja leida teile kõige parem annus.
- Arst võib muuta teie annust, lükata ravi edasi või lõpetada ravi sõltuvalt sellest, milline on teie ravivastus Winrevair'ile.

### **Kuidas Winrevair'i teile manustatakse**

Winrevair'i manustatakse süstena naha alla (subkutaanselt (*s.c.*)) ainult neis süstekohtades:

- **kõht**, vähemalt 5 cm kaugusel nabast, **või**
- **reie ülaosa**

Märkus: juhul kui süste teeb arst või meditsiiniõde, võib ta süstekohana kasutada ka teie õlavart, sest ta on saanud väljaõppe, kuidas seda õigesti teha.

### **Enne Winrevair'i kasutamist**

- Kui arst otsustab, et teie või teie hooldaja võite Winrevair'i ise kodus süstida, peate teie või teie hooldaja saama väljaõppe. Selle käigus õpetatakse teile, kuidas Winrevair'i õigesti ette valmistada ja süstida. Ärge proovige Winrevair'i süstida enne, kui arst on teile näidanud, kuidas seda õigesti teha.
- Arst ütleb teile, kui palju Winrevair'i süstida ja millal seda teha.
- **Lugege eraldi voldikut „Kasutusjuhend“**, mis on Winrevair'iga kaasas.

### **Kui te kasutate Winrevair'i vähem või rohkem, kui ette nähtud**

Kui te kasutate Winrevair'i vähem või rohkem, kui ette nähtud, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Kui te unustate Winrevair'i kasutada**

Kui teil jääb Winrevair'i määratud annus manustamata ja sellest ajast, kui pidite ravimit manustama, on möödas kuni 3 päeva, manustage ravim viivitamatult ja jätkake järgmise annusega algse

raviskeemi järgi. Kui teil jääb Winrevair'i annus manustamata ja sellest ajast, kui pidite ravimit manustama, on möödas üle 3 päeva, tuleb teie süstimiskava muuta ning juhiste saamiseks pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### **Kui te lõpetate Winrevair'i kasutamise**

Ärge muutke oma annust ega lõpetage Winrevair'i manustamist ilma, et räägiksite sellest oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

#### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

##### **Tõsised kõrvaltoimed:**

Teatage **viivitamatult** oma arstile või apteekrile, kui te märkate:

- kergesti tekkivaid verevalumeid, sisselõikeveritsuste ja ninaverejooksude kestuse pikenemist. Need võivad olla vereliistakute vähese sisalduse (trombotsütopeenia) nähud. Seda näeb teie vereanalüüsides.

Lisaks teeb arst teile regulaarselt vereanalüüse, et kontrollida, kas teil on:

- kõrge hemoglobiinitase.

Eespool loetletud tõsiseid kõrvaltoimeid võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st.

##### **Teised võimalikud kõrvaltoimed:**

Rääkige oma arsti või apteekriga, kui te märkate midagi järgmistest kõrvaltoimetest:

Väga sage (võivad esineda enam kui 1 inimesel 10-st):

- Peavalu
- Ninaverejooksud
- Laienenud kapillaarid ehk väiksed veresooned, mis näevad välja nagu roosad või punased joonekesed nahal (teleangiektasias)
- Kõhulahtisus
- Pearinglus
- Nahalööve
- Igemete veritsus
- Seljavalu
- Seedetrakti (magu, soolestik või pärasool) veritsus, mis võib avalduda vere esinemisena oksemassis või väljaheites.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- Kõrge vererõhk
- Nahapunetus
- Heledamad või valged laigud nahal (naha hüpopigmentatsioon)
- Süstekoha sügelus
- Kuseteede (neerud, kusepõis või kusiti) infektsioon, mis võib põhjustada alaselja- või kõhuvalu ja kõrvetustunnet urineerimisel
- Haprad või laienenud veresooned käärsooles (käärsoole angiektasias).

Aeg-ajalt (võivad esineda enam kui 1 inimesel 100-st):

- Intrapulmonaalne šunteerumine (seisund, mille korral osa verest läheb kopsudes tavapärasest teest ringiga mööda, mistõttu võib organism saada vähem hapnikku)

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Vedeliku kogunemine südame ümber (perikardi efusioon)

### Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Winrevair'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaalil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Seda ravimit peab süstima kohe pärast ravimipulbri ja steriilse vee kokkusegamist süstelahuseks, kuid mitte hiljem kui 4 tundi pärast segamist.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Winrevair sisaldab

- Toimeaine on sotatertsept. Üks viaal sisaldab 45 mg või 60 mg sotatertsepti. 1 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldab 50 mg sotatertsepti.
- Teised koostisosad on
  - Pulber: sidrunhappe monohüdraat (E330), naatriumtsitraat (E331) (vt lõik 2 „Winrevair sisaldab naatriumi“), polüsorbaat 80 (E433) (vt lõik 2 „Winrevair sisaldab polüsorbaat 80“ ja sahharoos.
  - Lahusti: süstevesi.

### Kuidas Winrevair välja näeb ja pakendi sisu

Winrevair on süstelahuse pulber ja lahusti (süstelahuse pulber). Valge kuni valkjas pulber on saadaval 2 ml klaasviaalides, mis sisaldavad 45 mg või 60 mg sotatertsepti. Lahusti on selge ja värvitu süstevesi 1 ml või 1,3 ml süstlis.

Winrevair 45 mg on saadaval järgmistes pakendites:

- Pakend, milles on üks 45 mg viaal (pulber), üks 1,0 ml süstel (lahusti), 1 viaaliadapter, 1 annustamissüstal, 1 nõel ja 4 alkoholilapikest.
- Pakend, milles on kaks 45 mg viaali (pulber), kaks 1,0 ml süstlit (lahusti), 2 viaaliadapterit, 1 annustamissüstal, 1 nõel ja 8 alkoholilapikest.

Winrevair 60 mg on saadaval järgmistes pakendites:

- Pakend, milles on üks 60 mg viaal (pulber), üks 1,3 ml süstel (lahusti), 1 viaaliadapter, 1 annustamissüstal, 1 nõel ja 4 alkoholilapikest.
- Pakend, milles on kaks 60 mg viaali (pulber), kaks 1,3 ml süstlit (lahusti), 2 viaaliadapterit, 1 annustamissüstal, 1 nõel ja 8 alkoholilapikest.

**Müügiloo hoidja ja tootja**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@msd.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 277 050 000  
dpoc\_czechslovak@msd.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf.: +45 4482 4000  
dkmail@msd.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500  
medinfo@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel: +372 614 4200  
dpoc.estonia@msd.com

**Ελλάδα**

MSD Α.Φ.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc.greece@msd.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@msd.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. +370 5 2780 247  
dpoc\_lithuania@msd.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@msd.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
dpoccyprus@msd.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000  
(+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@msd.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
medinfo.norway@msd.com

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@msd.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@msd.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel.: +351 21 4465700  
inform\_pt@msd.com

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: +385 1 6611 333  
dpoc.croatia@msd.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@msd.com

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
dpoc.italy@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)  
dpoccyprus@msd.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel.: +371 67025300  
dpoc.latvia@msd.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel.: +40 21 529 29 00  
msdromania@msd.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: +386 1 520 4201  
msd.slovenia@msd.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@msd.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@msd.com

**Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

**Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:**

Winrevair'i süstelahuse pulber ja lahusti tuleb enne kasutamist muuta manustamiskõlblikuks ning manustada ühe süstena vastavalt patsiendi kehakaalule (soovitavat annustamisskeemi vt ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.2).

Lugege selle infolehega kaasasolevast eraldi kasutusjuhendi voldikust üksikasjalikke sammsammulisi juhiseid Winrevair'i süstelahuse pulbri ja lahusti manustamiskõlblikuks muutmiseks ja manustamiseks. Allpool on esitatud ülevaade manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamise juhistest.

**Manustamiskõlblikuks muutmise juhised**

- Võtke komplekt külmkapist välja ja oodake 15 minutit, et süstel (süstlid) ja ravimpreparaat saaksid enne ettevalmistamist soojeneda toatemperatuurini.
- Kontrollige viaalilt, et ravimpreparaadi kõlblikkusaeg ei oleks möödas. Pulber peab olema valge kuni valkjas ja võib välja näha nagu terve või purunenud paakunud pulbri mass.
- Eemaldage kate viaalilt, mis sisaldab pulbrit, ja pühkige kummist punnkorki

alkoholilapikesega.

- Kinnitage viaalile viaaliadapter.
  - Kontrollige süstlit visuaalselt kahjustuste või lekete suhtes ja kontrollige süstlis olevat steriilset vett, et selles ei oleks nähtavaid osakesi.
  - Murdke ära süstli kork ja kinnitage süstel viaaliadapteri külge.
  - Süstige kogu steriilne vesi kinnitatud süstlist viaali, mis sisaldab pulbrit:
    - 45 mg viaaliga on kaasas süstel, mis sisaldab 1,0 ml steriilset vett.
    - 60 mg viaaliga on kaasas süstel, mis sisaldab 1,3 ml steriilset vett.
- Pärast manustamiskõlblikuks muutmist saab 45 mg viaalist vaid kuni 0,9 ml ravimiannuse ja 60 mg viaalist vaid kuni 1,2 ml ravimiannuse. Ravimi lõplik kontsentratsioon pärast manustamiskõlblikuks muutmist on 50 mg/ml.
- Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmiseks keerutage viaali ettevaatlikult. Ärge loksutage viaali ega raputage jõuliselt.
  - Jätke viaal kuni 3 minutiks seisma, et mullid kaoks.
  - Kontrollige manustamiskõlblikuks muudetud lahust visuaalselt. Kui see on õigesti segunenud, peab manustamiskõlblikuks muudetud lahus olema selge kuni pärlendav ja värvitu kuni kergelt pruunikaskollane ning selles ei tohi olla klompe ega pulbrit.
  - Kruvige süstel viaaliadapteri küljest lahti ja visake tühjendatud süstel minema.
  - Kui teile on määratud 2 viaaliga komplekt, korrake selles lõigus olevaid samme teise viaali ettevalmistamiseks.
  - Kasutage manustamiskõlblikuks muudetud lahust ära niipea kui võimalik, kuid mitte hiljem kui 4 tundi pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

### **Annustamissüstla ettevalmistamine**

- Enne annustamissüstla ettevalmistamist kontrollige manustamiskõlblikuks muudetud lahust visuaalselt. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus peab olema selge kuni pärlendav ja värvitu kuni kergelt pruunikaskollane ning selles ei tohi olla klompe ega pulbrit.
- Pühkige viaaliadapterit alkoholilapikesega.
- Võtke annustamissüstal oma pakendist välja ja ühendage süstal viaaliadapteri külge.
- Pöörake süstal ja viaal põhjaga ülespoole ja tõmmake süstlasse süstimiseks vajalik maht vastavalt patsiendi kehakaalule.
  - Kui annuse suurus nõuab kahe viaali kasutamist, tõmmake esimesest viaalist välja kogu ravim ja süstige kogu sisu aeglaselt teise viaali, et tagada täpne annus.
  - Pöörake süstal ja viaal põhjaga ülespoole ja tõmmake süstlasse vajalik kogus ravimpreparaati.
- Vajadusel suruge kolvi abil süstlast välja liigne ravimpreparaat või õhk.
- Eemaldage süstal viaaliadapteri küljest ja kinnitage süstlale nõel.

### **Manustamise juhised**

Winrevair'i tuleb manustada ühe subkutaanse süstena.

- Valige süstekoht kõhul (vähemalt 5 cm kaugusel nabast), reie ülaosas või õlavarrel ja pühkige seda alkoholilapikesega. Valige iga süste jaoks uus koht, kus ei ole arme, valulikkust ega verevalumeid.
  - Kui ravimit manustab patsient või hooldaja, tuleb neid juhendada, et nad süstiksid ainult kõhtu või reie ülaosasse (vt voldikut „**Kasutusjuhend**“).
- Tehke subkutaanne süste.
- Visake tühjendatud süstal minema. Ärge kasutage süstalt korduvalt.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse juhiseid vt ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.4.

## Kasutusjuhend

**Winrevair 45 mg süstelahuse pulber ja lahusti (1 viaaliga pakend)**

**Winrevair 60 mg süstelahuse pulber ja lahusti (1 viaaliga pakend)**

sotatertsept

**TÄHTIS:** enne kasutamist lugege seda voldikut.

### Kasutusjuhend

Winrevair 45 mg süstelahuse pulber ja lahusti (1 viaaliga pakend)

Winrevair 60 mg süstelahuse pulber ja lahusti (1 viaaliga pakend)

Selles voldikus on juhised, kuidas Winrevair'i süstelahuse pulbrit ja lahustit ette valmistada ja süstida.

Pakendis on ka pakendi infoleht, mis sisaldab teie jaoks olulist teavet.

Annus põhineb patsiendi kehakaalul

Ainult subkutaanseks (s.c.) süstimiseks (süstida otse naha alla)

### Voldiku sisukord: (Tähtis)

|                                                   |    |
|---------------------------------------------------|----|
| Enne alustamist .....                             | 4  |
| Oluline teave tervishoiutöötajatele .....         | 5  |
| Teie pakendi osade tutvustus .....                | 6  |
| Oluline teave enne süstimist .....                | 8  |
| Pakendi säilitamine .....                         | 9  |
| Alustamine .....                                  | 10 |
| - <b>Segage</b> ravimipulber vedelikuks .....     | 12 |
| - <b>Tõmmake välja</b> teile määratud annus ..... | 24 |
| - <b>Süstige</b> ravim .....                      | 34 |
| Kuidas Winrevair'i ära visata .....               | 36 |
| Sageli esitatud küsimused .....                   | 38 |

### Enne alustamist

#### Lugege seda voldikut

Lugege see juhend algusest lõpuni läbi enne Winrevair'i esmakordset ja iga järgmist manustamist. Siin võib olla uut teavet.

#### Alustage koos arsti või meditsiiniõega

Ärge kasutage Winrevair'i enne, kui teie arst või meditsiiniõde on teile või teie hooldajale näidanud, kuidas seda õigesti ette valmistada ja süstida. Teie arst või meditsiiniõde peab teile ette näitama, kuidas Winrevair'i süstida, enne kui te seda ise esimest korda kasutate.

#### Küsimused?

Kui teil on küsimusi selle kohta, kuidas Winrevair'i õigesti manustada, või vajate lisainfot, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

## ! Oluline teave tervishoiutöötajatele

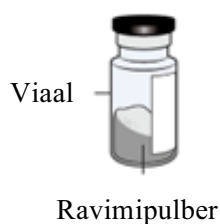
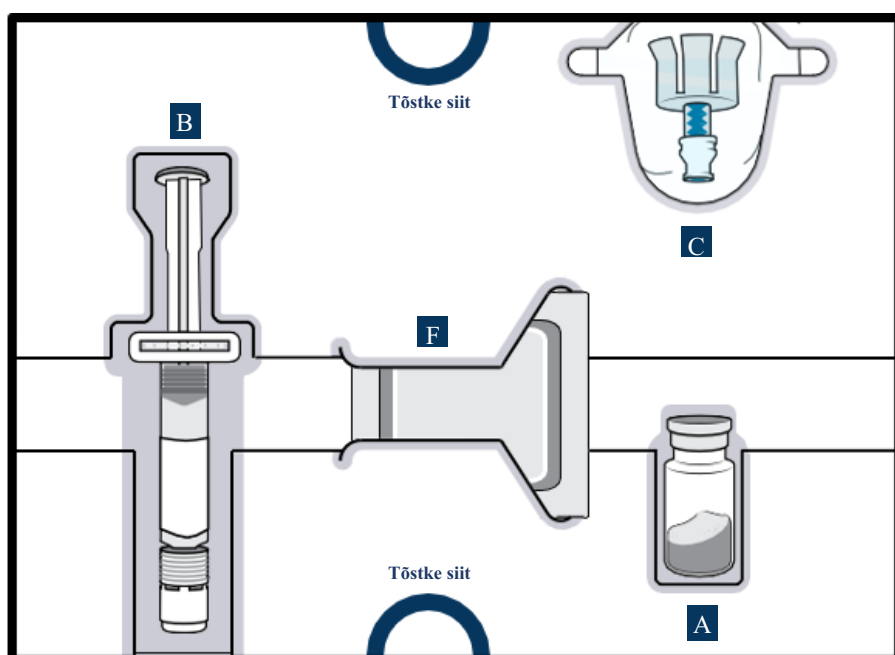
Tervishoiutöötaja õpetab Winrevair'i õiget ettevalmistamist ja manustamist, järgides seda „Kasutusjuhendi“ voldikut samm-sammult, ja otsustab, kas patsient või hooldaja on võimeline Winrevair'i iseseisvalt ette valmistama ja manustama.

Veenduge, et patsient või hooldaja oskab õigesti teha järgmist:

1. Muuta ravimi manustamiskõlblikuks
2. Mõõta välja õige koguse ravimit, mis on sellele patsiendile määratud
3. Valida ja ette valmistada õige süstekoha
4. Süstida ravimit subkutaanselt

### Teie pakendi osade tutvustus

**Ülemine kandik:** kasutada ravimi kokku **segamiseks**



**A** 1 viaal Winrevair ravimipulbriga

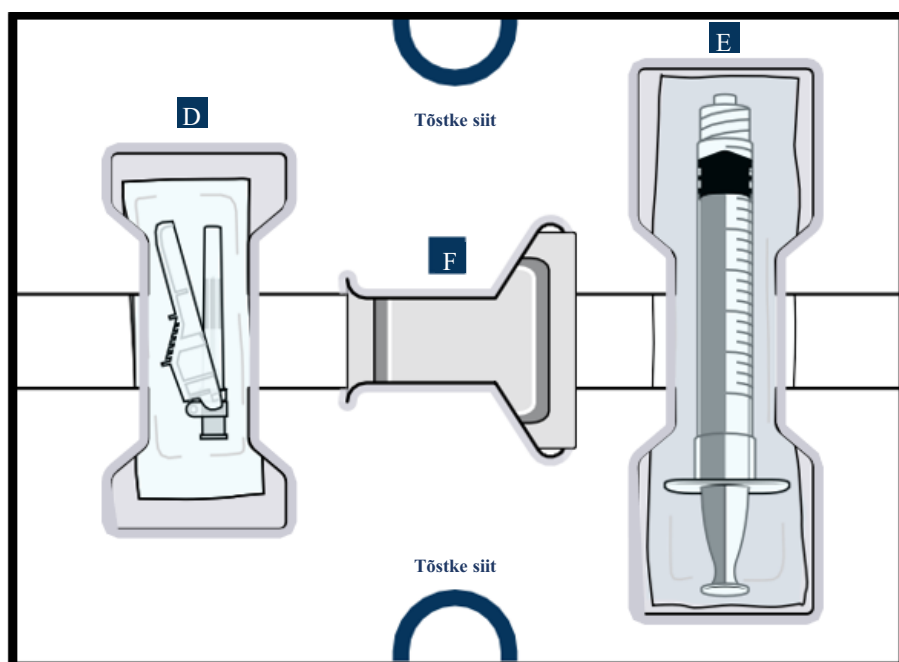


**B** 1 süstel (lahusti) steriilse veega ravimipulbri vedelikuga segamiseks

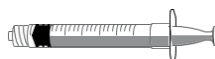


**C** 1 viaaliadapter viaali ja süstla ühendamiseks

## Alumine kandik: kasutada ravimi süstimiseks



**D** ■ 1 nõel  
süstimiseks



**E** ■ 1 tühi annustamissüstal  
ravimi mõõtmiseks,  
väljatõmbamiseks ja  
süstimiseks



**F** ■ 4 alkoholilapikest  
(2 kummalgi kandikul)

## Oluline teave enne süstimist

- See ravimpreparaat tuleb enne kasutamist kokku segada. Enne süstimist veenduge, et viaalis olev ravimipulber on täielikult lahustunud
- **Kontrollige teile määratud annust (kogus ml-tes) iga kord, kui te seda ravimit kasutate. Teile määratud annus võib muutuda.**
- Kasutage oma määratud annuse ettevalmistamiseks ainult pakendis kaasasolevaid tarvikuid.
- Ärge avage pakendit ega segage ravimit kokku enne, kui olete valmis seda kasutama.
- **Ärge kasutage ühtegi tarvikut korduvalt.** Pärast süstimist hävitage kasutamata ravim ja kasutatud tarvikud vastavalt kohalikele nõuetele. Lisainfot vt lk 36...37.

## Pakendi säilitamine

- Hoidke kogu pakendit külmkapis, kuid ärge laske sellel külmuda.
- Hoidke ravimit ja tarvikuid pakendis, valguse eest kaitstult.
- Hoidke pakendit laste ja lemmikloomade eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

## Alustamine

Iga patsient või hooldaja, kes peab Winrevair'i ette valmistama ja süstima, peab olema saanud koolituse ja olema tervishoiutöötaja hinnangul võimeline Winrevair'i iseseisvalt manustama.

## 1 Kontrollige Winrevair'i preparaati ja kõlblikkusaega

Võtke Winrevair'i pakend külmkapist välja.

✓ **Kontrollige kõlblikkusaega ja vaadake** pakend või tarvikud üle **mis tahes kahjustuste märkide suhtes.**

⚠ Ärge kasutage ravimit, kui kõlblikkusaeg on möödas või kui sellel on kahjustusi. Rääkige viivitamatult oma arsti või apteekriga.

✓ **Kontrollige, et teie ravim on see,** mille arst on teile määranud.

## 2 Jätke pakend toatemperatuurile seisma, pange valmis tarvikud ja peske käed

Oodake 15 minutit, et pakend jõuaks soojeneda toatemperatuurini.

Külma ravimi süstimine teeb rohkem valu.



**15 minutit**

Pange koos pakendiga valmis need esemed ja leidke puhas tasane aluspind, kus saate oma annuse ette valmistada ja süstida.

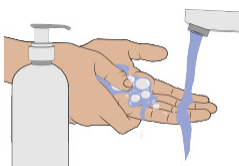


Teravate  
esemete  
konteiner



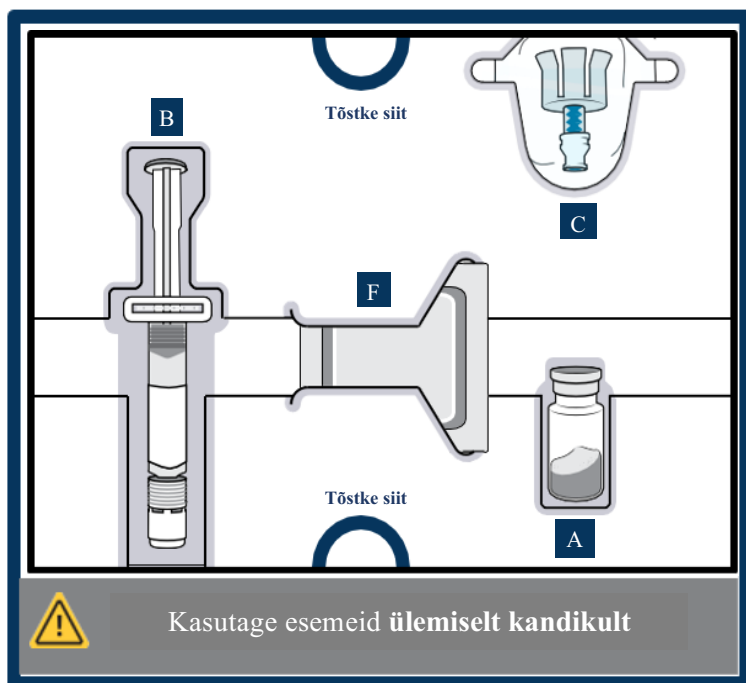
Marli- või  
vatitups või  
plaaster

Peske käed vee ja seebiga.

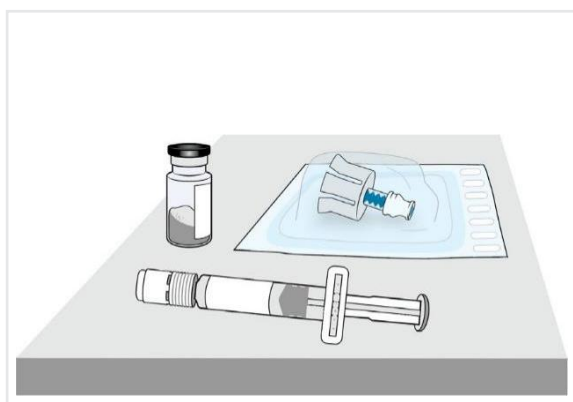


(Segage)

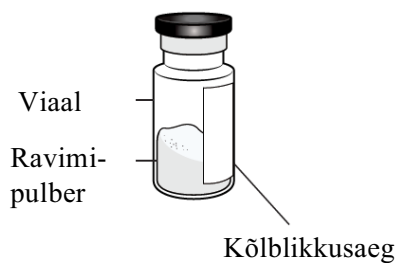
## Alustage ülemisest kandikust



### 3 Võtke pakendist välja viaal, süstel ja viaaliadapter



#### 4a Kontrollige ravimit ja viaali



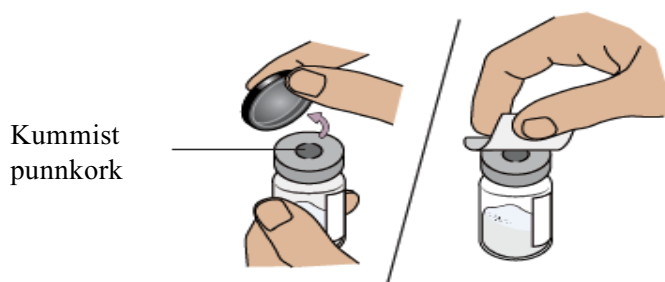
- ✓ Ei ole kahjustusi?
- ✓ Ei ole nähtavaid osakesi?
- ✓ Kõlblikkusaeg ei ole möödas?

Kontrollige viaali etiketilt, et **ravimi kõlblikusaeg** ei oleks möödas.

Kontrollige ravimipulbrit visuaalselt. See peab olema valge kuni valkjas ja peab välja nägema nagu terve või purunenud paakunud pulbri mass.

 Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödas, ravim on kahjustatud või kui te näete selles osakesi

#### 4b Eemaldage plastkate ja puhastage viaal

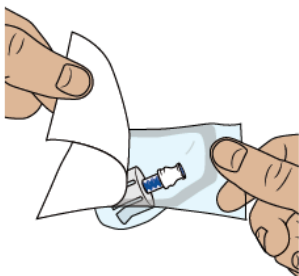


Eemaldage plastkate ja **puhastage viaali peal olevat kummikorki** alkoholilapikesega.

- ⚠ Ärge kasutage, kui viaali kate puudub
- ⚠ Ärge puudutage puhastatud kummist punnkorki

Pange viaal kõrvale puhtale tasasele aluspinnale.

#### 5a Asetage viaaliadapter kohakuti viaaliga

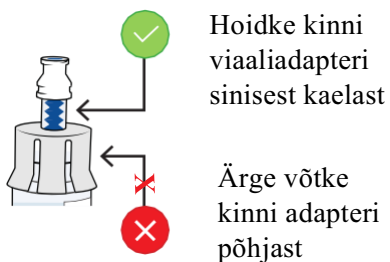


Tõmmake viaaliadapteri pakend lahti ja võtke see pakendist välja.

Hoidke kinni  
viaaliadapteri  
sinisest kaelast



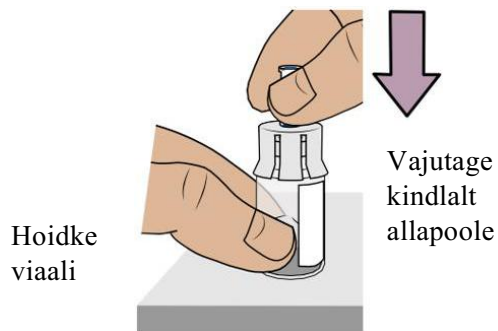
Viaaliadapteri ühendamiseks:



**Hoidke kinni adapteri sinisest kaelast** ja asetage viaaliadapter viaali ülaosa kohale.

⚠ Ärge puudutage viaaliadapterit seestpoolt, et hoida see puhtana ja vältida torget

### 5b Kinnitage viaaliadapter viaalile



Hoidke viaali ühes käes. **Suruge viaaliadapterit kindlalt allapoole**, nii et see klõpsab paika (võite tunda kerget vastupanu).

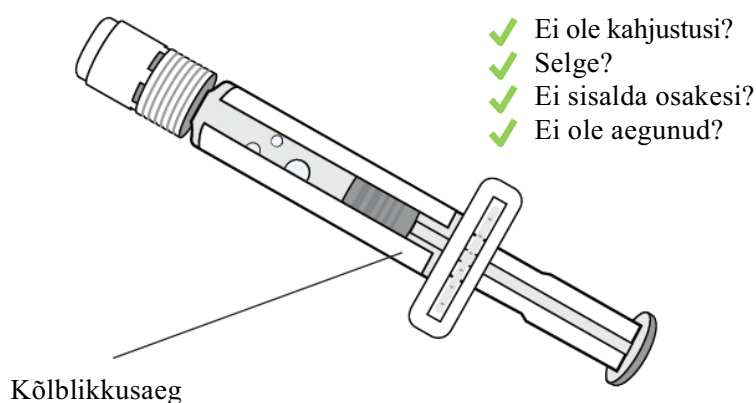
### 5c Puhastage viaaliadapter



Puhastage viaaliadapteri pealmine osa alkoholilapikesega.

## 6 Kontrollige süstlit

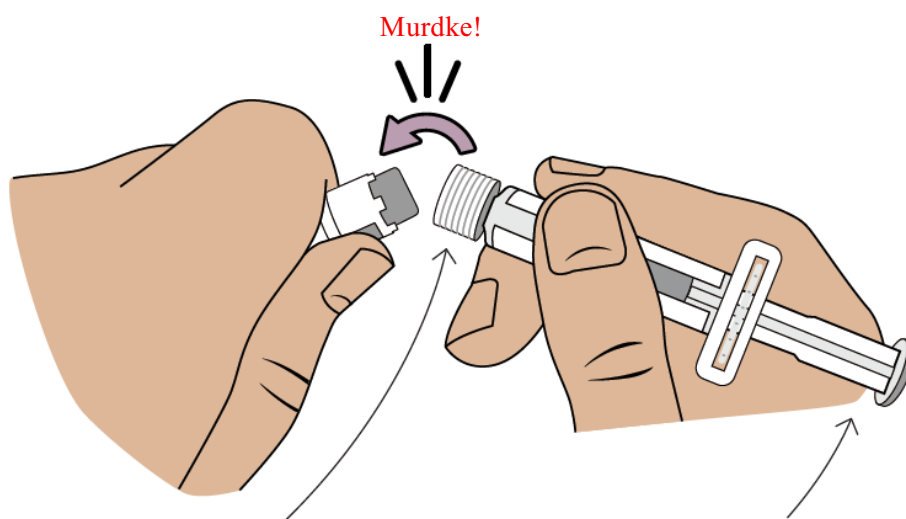
Veenduge, et ravim ei ole aegunud. Kontrollige visuaalselt, et süstlis olev steriilne vesi on selge.



⚠ Ärge kasutage, kui märkate klompe, osakesi, värvimuutust või kui ravim on aegunud.

## 7 Murdke ära süstli valge kork

Murdke süstli valge kork maha piki perforatsioonijoont.



⚠ Ärge puudutage süstli ülaosa

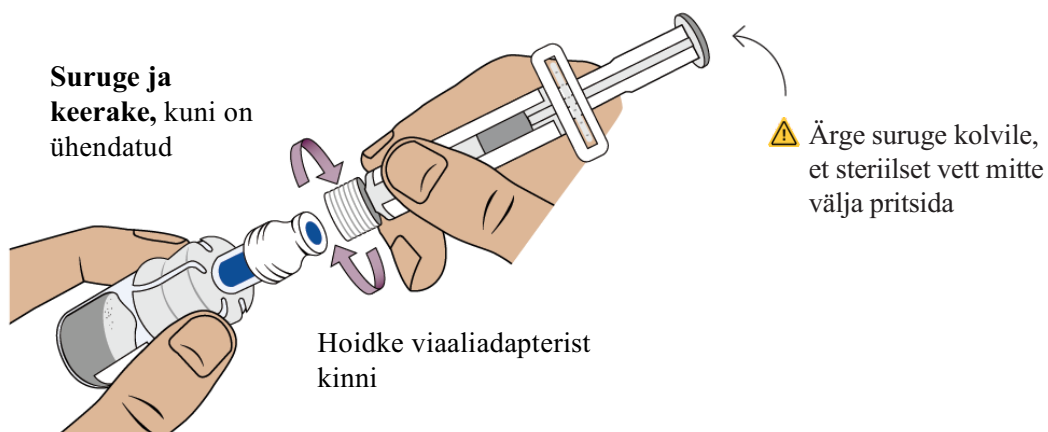
⚠ Ärge suruge kolvile, et steriilset vett mitte välja pritsida

## 8 Ühendage süstel viaaliadapteriga

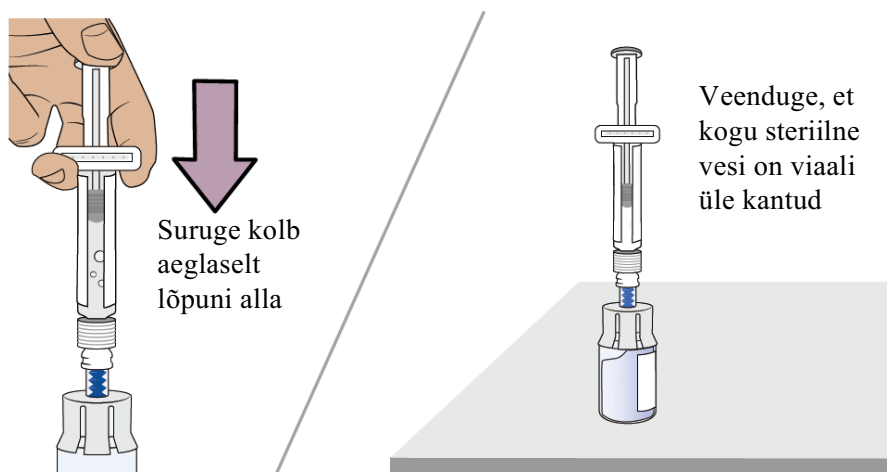
Nüüd võtke kätte ravimi viaal koos sellele kinnitatud viaaliadapteriga.

**Asetage süstli ülaosa viaaliadapteri sinise ringi kohale.**

**Suruge ja keerake süstel viaaliadapterile, kuni seda ei saa edasi keerata.** Keeramise ajal hoidke kindlasti viaaliadapterist kinni.



## 9 Süstige steriilne vesi süstlist viaali



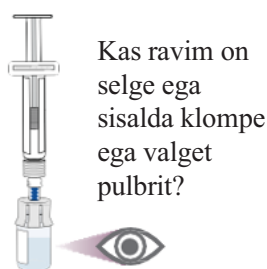
Suruge kolb *aeglaselt* lõpuni alla, et süstida kogu steriilne vesi viaali (kolb liigub üles; see on normaalne).

## 10 Keerutage viaali ravimi segamiseks

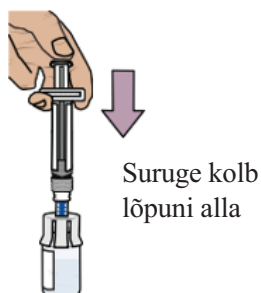


⚠ Ärge loksutage viaali

Hoidke süstlit käes ja **keerutage viaali õrna pöörleva liigutusega**, kuni kogu pulber on täielikult lahustunud. Selleks võib kuluda kuni **2 minutit**. **Ärge loksutage viaali ega raputage jõuliselt.**

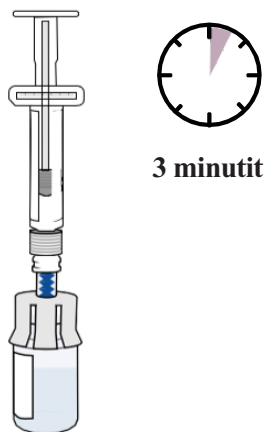


Kui ravim on hästi segunenud, peab see olema selge. Kui see ei ole nii, korrake seda sammu, kuni ravim on selge.



**Suruge kolb uuesti alla**, et kogu vedelik oleks kindlasti viaali jõudnud, sest osa vedelikku võis süstlasse tagasi liikuda (kolb liigub tagasi üles; see on normaalne).

## 11 Oodake, kuni mullikesed kaovad



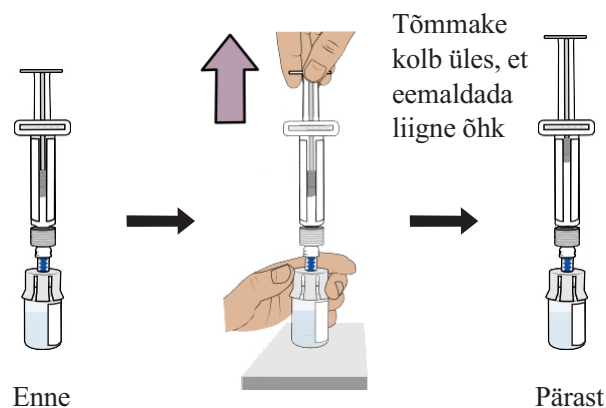
### Pange viaal kõrvale, kuni mullikesed on kadunud.

Selleks võib kuluda kuni 3 minutit.

- ⚠ Enne kui jätkate, veenduge, et ravim viaalis:
- ✓ On selge kuni pärlelav ja värvitu kuni kergelt pruunikaskollane
  - ✓ Ei sisalda klompe ega pulbrit
  - ✓ Ei sisalda suuri mulle

Kerge vaht (väikesed mullid) viaali servas on normaalne nähtus.

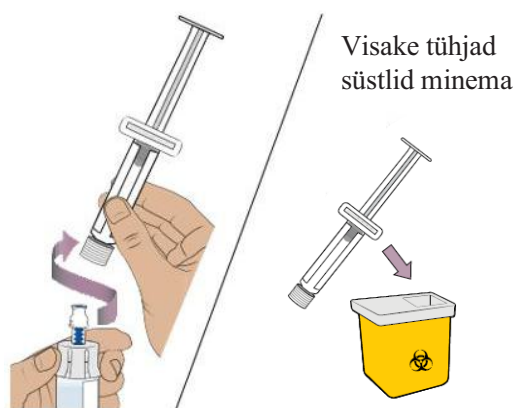
## 12 Valmistage viaal ette liigset õhku eemaldades



Hoides viaali püstises asendis, **tõmmake kolb ettevaatlikult üles** kuni silindri servani, kuid olge hoolikas, et mitte tõmmata kolbi süstlast välja.

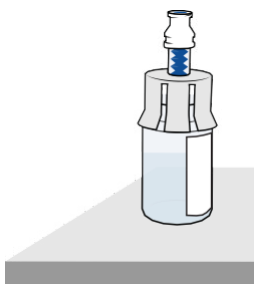
**Pange tähele!** Selle sammuga tõmmatakse viaalist välja ainult liigne õhk, et vähendada viaalis olevat rõhku ja hoida ära ravimi väljapritsimist süstla eemaldamise ajal.

### 13 Eemaldage süstel viaali küljest



Hoidke kinni viaaliadapterist ja kruvige süstel viaali küljest lahti.

Visake süstel teravate esemete konteinerisse.

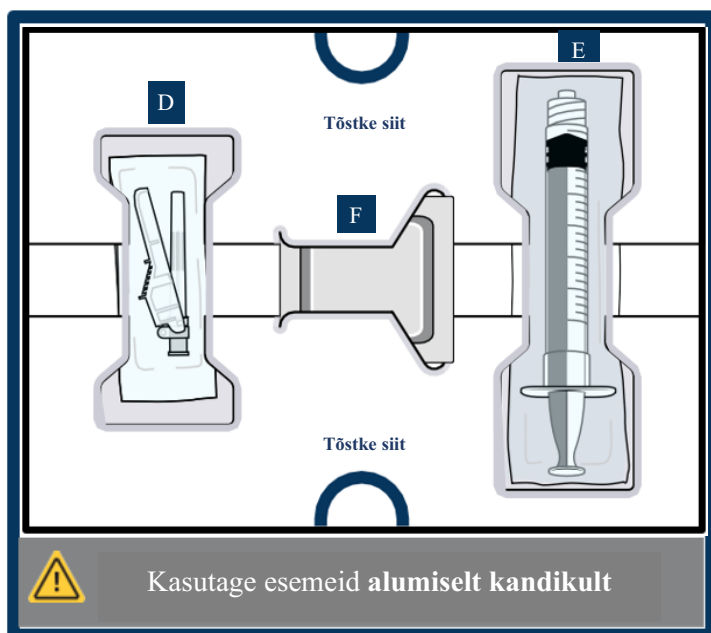


Teil on nüüd ettevalmistatud ravim viaalis ja te saate jätkata järgmiste sammudega.

### Tõmmake välja teile määratud annus (Tõmmake välja)

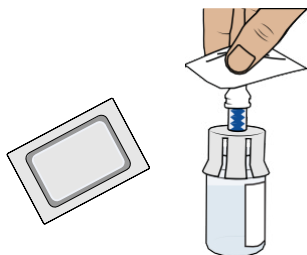
Järgmiste sammude jaoks vajate te:

- Kokkusegatud ravimiga viaali
- Alumisel kandikul olevaid esemeid



#### 14 Puhastage viaaliadapteri pealmine osa

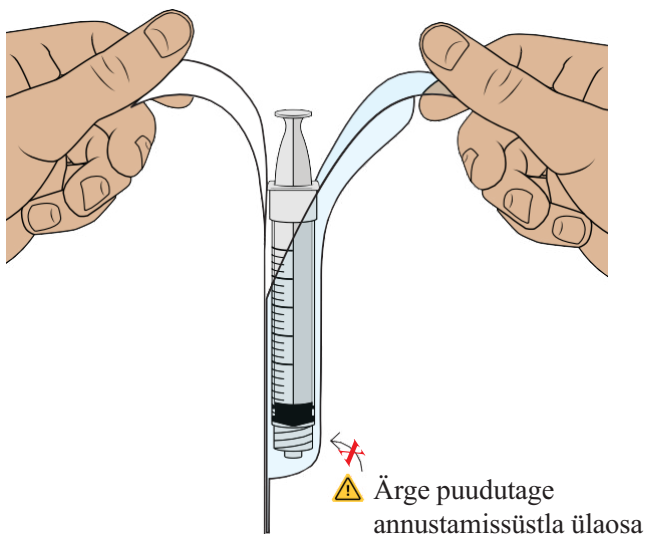
Puhastage viaaliadapteri pealmine osa alumiselt kandikult võetud uue alkoholilapikesega.



#### 15 Võtke pakendist tühi annustamissüstal

Leidke alumiselt kandikult tühi annustamissüstal ja võtke see pakendist välja.

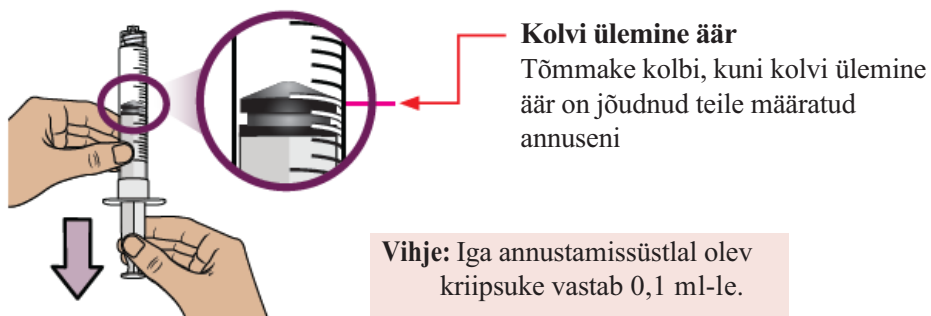
Kasutage seda annustamissüstalt endale vajaliku ravimi väljamõõtmiseks (vastavalt teile määratud annusele).



#### 16 Tõmmake õhk annustamissüstlasse

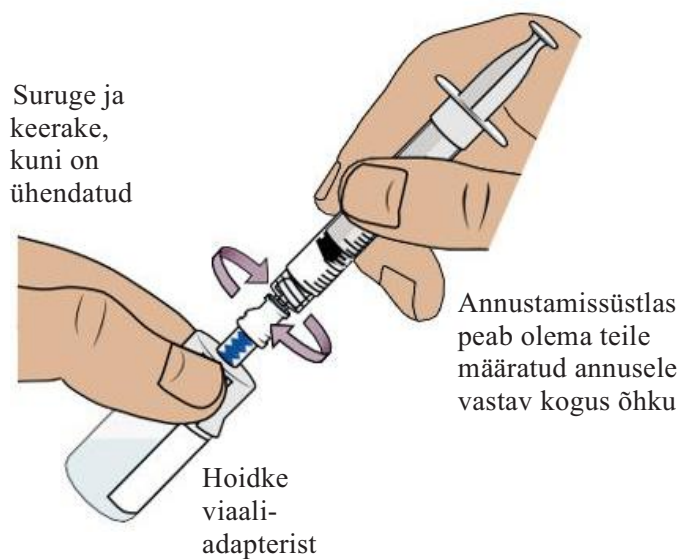
⚠ See on vajalik, et ühtlustada rõhku vialis ja tagada, et te saate õige annuse.

Hoidke annustamissüstalt püstises asendis ja tõmmake kolb alla, et **tõmmata õhk annustamissüstlasse. Lõpetage, kui olete jõudnud teile määratud annuse „ml“ märgistuseni.**



### 17 Kinnitage annustamissüstal viaali külge

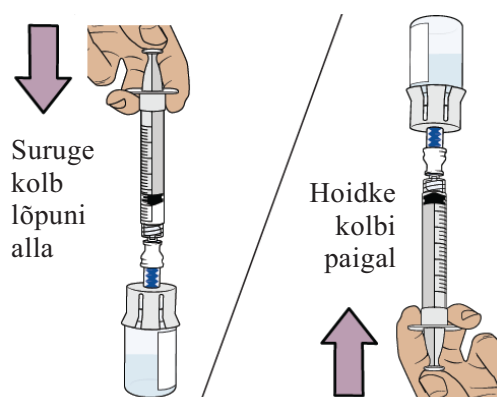
Hoides viaaliadapterist, keerake annustamissüstalt, kuni see peatub.



### 18 Suruge õhk viaali ja seejärel pöörake tagurpidi

Suruge kolb lõpuni alla, et lükata kogu õhk viaali.

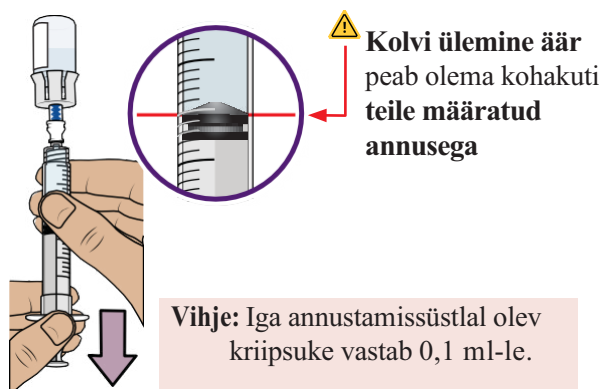
Seejärel **hoidke kolbi** pöidlaga **paigal** ja keerake viaal tagurpidi.



### 19 Tõmmake kolb tagasi, et teie annus liiguks süstlasse

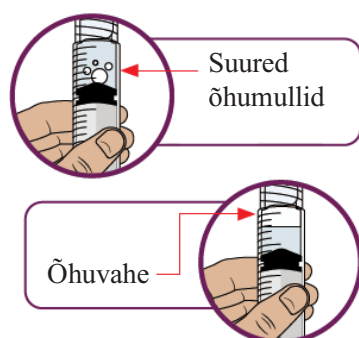
Hoides viaali ja annustamissüstalt tagurpidi käes, **tõmmake kolbi aeglaselt tagasi**.

Peatuge, kui olete jõudnud **teile määratud „ml“ tähiseni**.



## 20 Kontrollige süstalt õhumullide ja õhuvahede suhtes

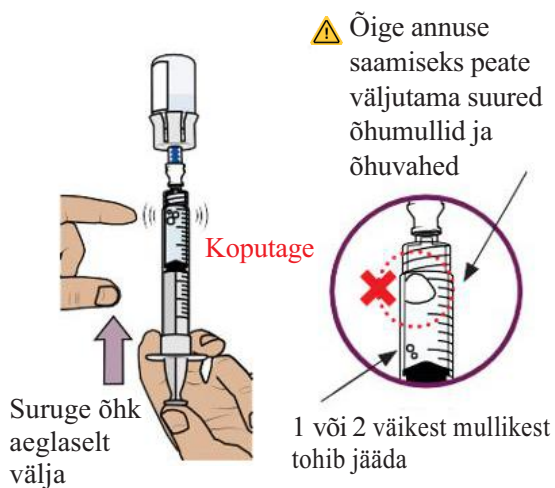
Kontrollige, ega süstlas ei ole näha suuri õhumulle või õhuvahesid. Järgmiste sammudega eemaldate süstlast liigse õhu.



## 21 Eemaldage õhumullid ja õhuvahed

Kui näete õhumulle või õhuvahet, koputage annustamissüstla küljele, et õhk liiguks üles.

Liigse õhu eemaldamiseks **suruge kolbi aeglaselt üles**.



## 22 Võrrelge kogust määratud annusega

Pärast liigse õhu eemaldamist **võrrelge kogust teile määratud annusega**.

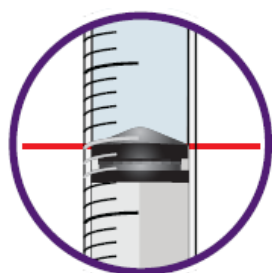
**Kui süstlas ei ole teile määratud annust**, tõmmake kolbi uuesti *aeglaselt* tagasi, et saaksite süstlasse võtta rohkem ravimit.



Korrake samme 19 kuni 21, kuni olete jõudnud **teile määratud annuseni** ja süstlas ei ole näha suuri õhumulle.

## 23 Kontrollige määratud annust

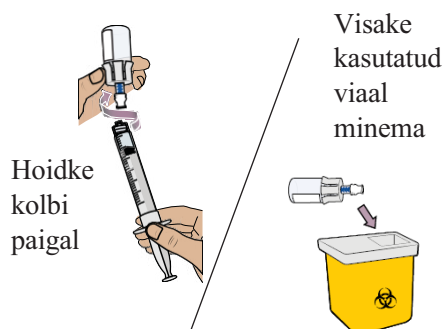
Enne kui jätkate, kontrollige, kas teie annustamissüstlas on teile määratud annus.



Kolvi ülemine äär  
peab olema  
kohakuti **teile  
määratud  
annusega**

**⚠ Kui kogus ei vasta teile määratud annusele, korrake samme 19 kuni 22.**

## 24 Eemaldage annustamissüstal viaali küljest ja pange annustamissüstal kõrvale



Hoidke  
kolbi  
paigal

Visake  
kasutatud  
viaal  
minema

**Hoidke kolbi ühe käega paigal.** Teise käega hoidke kinni viaaliadapterist ja kruvige täidetud annustamissüstal viaali küljest lahti.

Visake viaal teravate esemete konteinerisse.

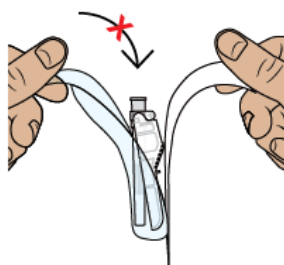


Asetage täidetud annustamissüstal puhtale tasasele pinnale.

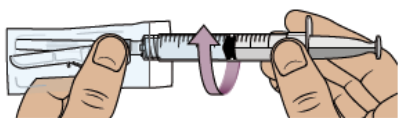
⚠ Ärge puudutage annustamissüstla otsa ega laske sel puutuda vastu mis tahes pindu.

## 25 Kinnitage süstenõel

⚠ Ärge puudutage nõela ühenduskohta



Leidke alumiselt kandikult nõel ja avage selle pakend.



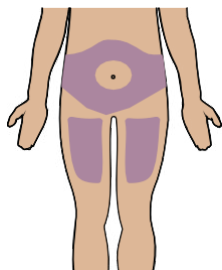
Nõela pakendist välja võtmata **võtke kinni nõela kinnituskohast ja keerake annustamissüstlale**, kuni see peatub. Eemaldage nõela pakend.



**Liigutage turvakate nõelast eemale** süstla suunas, allpool näidatud nurga all. Asetage annustamissüstal puhtale tasasele pinnale.

⚠ Ärge eemaldage nõelalt korki

## 26 Valige süstekoht ja puhastage see



**Valige süstekoht** kõhul või reie ülaosas. Kõhtu süstides vältige ala, mis asub 5 cm raadiuses nabast.

Valige igaks süsteks erinev koht.

⚠ Ärge süstige nahka kohtades, kus see on kahjustatud, valus, verevalumiga või kus on punetavad laigud

⚠ Ärge süstige läbi riiete



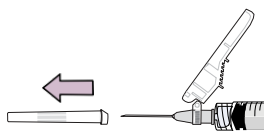
**Puhastage süstekoht** uue alkoholilapikesega.

⚠ Ärge puudutage enam puhastatud süstekohta

**Nüüd olete valmis ravimit süstima.**

## Süstige ravim (Süstige)

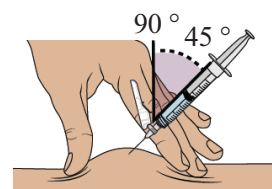
### 27 Süstige ravim



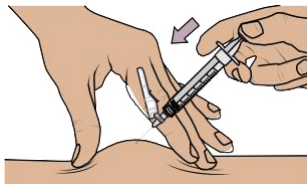
Tõmmake kork otsesuunas nõelalt ära.

Visake kork minema.

⚠ Ärge puudutage kolbi enne, kui olete valmis ravimit süstima, et mitte kaotada osa ravimist



**Pigistage** süstekoha **nahk** kergelt **volti ja hoidke** seda paigal. Sisestage nõel **torkava liigutusega 45° kuni 90° nurga all**. See aitab teil süstida ravimit otse naha alla (subkutaanne süste).

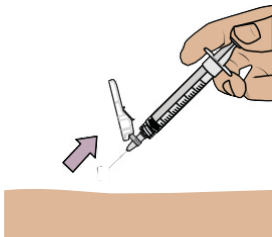


**Suruge** kolb aeglase ühtlase liigutusega lõpuni alla, kuni annustamissüstal on tühi.

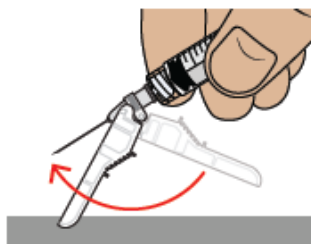
**Veenduge, et olete süstinud kogu ravimi.**

Nüüd võite nahavoldi vabastada.

⚠ Hoidke sõrmed kogu aeg nõelast eemal.



Hoides kolbi sisse surutud asendis, **tõmmake nõel nahast välja** sama nurga all, nagu selle sisestasite.



Turvakatte tagasipanekuks suruge katet vastu tasast aluspinda, kuni kuulete klõpsu ja näete, et nõel on kaetud.



Visake annustamissüstal ja kasutatud esemed teravate esemete konteinerisse.

⚠ Ärge eemaldage nõela annustamissüstla küljest

### Kuidas Winrevair'i ära visata

Küsi oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda. Järgige kindlasti kohalikke hävitamise nõudeid, sest need võivad erineda alljärgnevatest üldistest soovistest.

- Visake kõik kasutatud viaalid (koos allesjäänud Winrevair'i vedelikuga), nõel, viaali- ja nõelakorgid ning kasutatud süstlad teravate esemete konteinerisse.
- Ärge visake Winrevair'i viaale, süstlaid ega nõela olmejäätmete hulka.
- **Ärge kasutage ühtegi tarvikut korduvalt.** See ravimpreparaat on ühekordselt kasutatav ja seda tohib kasutada ainult üks kord.
- **Tähtis:** hoidke teravate esemete konteinerit alati laste ja lemmikloomade eest kättesaamatus kohas.



Kui teil ei ole teravate esemete konteinerit, võite kasutada mõnda teist majapidamises olevat anumad, mis:

- on valmistatud vastupidavast plastist,
- on tihedalt torkekindla kaanega suletav, nii et teravad esemed ei saa välja tulla,
- seisab kasutamise ajal kindlalt püsti,
- on lekkekindel ning
- nõuetekohaselt märgistatud, et hoiatada konteineris olevate ohtlike jäätmete eest.

Kui teie konteiner hakkab täis saama, peate järgima kohalikke juhiseid konteineri nõuetekohaseks hävitamiseks.

⚠ Ärge kasutage oma kasutatud konteinerit korduvalt

### Sageli esitatud küsimused

#### Mida teha, kui süstekoht veritseb?

Asetage kohe nahale vatitups või plaaster ja vajutage kergelt. Kui veritsus ei peatu, helistage kohe oma arstile või apteekrile.

#### Kust ma saan vaadata, milline kogus ravimit on mulle määratud?

Teile määratud ravimi kogus milliliitrites (ml) on kirjas teie retseptil. Kui te ei leia teile määratud kogust, võtke ühendust oma arsti või apteekriga

#### Mida teha, kui ravimit satub kogemata nahale või tööpinnale?

Peske seda kohta kohe põhjalikult seebi ja veega.

#### Mida teha, kui ma pole kindel, kas manustasin ettenähtud annuse õigesti?

Helistage oma arstile või apteekrile.

**Mida teha, kui mu annustamissüstla kolb liigub automaatselt sel ajal, kui püüan ravimit viaalist välja tõmmata?**

Ärge muretsege, kui kolb liigub veidi iseenesest sel ajal, kui täidate oma annustamissüstalt ravimiga.

**Hoidke kolbi ühe käega paigal, et peatada kolvi liikumine.**

Teise käega keerake viaal annustamissüstla küljest lahti. Kui see on lahti kruvitud, saate ohutult vabastada ka kolvi.

Sellist kolvi automaatset liikumist saab vältida, kui süstite enne annustamissüstla ravimiga täitmist viaali sisse õhku. Üksikasjalikud juhised leiate sammudest 16 kuni 23.

**Mida teha, kui minu pakendi osad on rikutud või kahjustatud (näiteks värvi muutnud, hägused või sisaldavad osakesi)?**

Kui teie pakendi osad on rikutud või kahjustatud, ärge seda kasutage. Helistage oma arstile või apteekrile, et saada uus pakend.

**Mida teha, kui mu ravim ei muutu pärast segamist ja keerutamist selgeks?**

Ärge kasutage ravimit, kui olete ravimiviaali ligikaudu 2 minutit keerutanud ja lasknud sellel veel 3 minutit seista, kuid teie ravimiviaal on endiselt hägune või selles on klompe, pulbrit või võõrkehi. Helistage oma arstile või apteekrile, et saada uus pakend.

**Mida teha, kui steriilne vesi ei tule süstlist välja?**

Kontrollige, et viaaliadapter oleks kindlalt viaali külge kinnitatud. Kui mitte, hoidke viaali paigal ja vajutage viaaliadapterit tugevalt alla, et viaaliadapter läbistaks viaali kummist punnkorgi.

**Mida teha, kui mu pakendi komponendid kukkusid maha?**

Ärge kasutage, kui mõni osa on kahjustatud. Kui te ei ole kindel, helistage oma arstile või apteekrile, et saada uus pakend.

**Kas tohin kasutada oma pakendit, mis on külmkapist välja jäetud?**

Kui kasutamata pakend on olnud pikemat aega külmkapist väljas, võtke enne jätkamist ühendust oma arsti või apteekriga.

**Kas valmis segatud ravim tuleb kohe ära kasutada?**

Soovitame süstida ravimi kohe pärast segamist, kuid mitte hiljem kui 4 tundi pärast segamist. Kui möödab üle 4 tunni, visake kasutamata jäänud kokkusegatud ravim minema. Kui teil on küsimusi või kui te ei ole selle tegevuse suhtes kindel, võtke palun ühendust oma arsti või apteekriga.

**Kuidas leida abi süste ettevalmistamisel ja manustamisel?**

Kui teil on küsimusi selle kohta, kuidas Winrevair'i õigesti manustada, või vajate lisateavet, saate helistada oma arstile või apteekrile.

Mis tahes muu teabe saamiseks selle ravimi kohta võtke palun ühendust oma arsti või apteekriga või müügiloa hoidja kohaliku esindajaga. Kohaliku esindaja andmed leiate pakendi infolehtelt: „Teave patsiendile“.

See voldik on viimati läbi vaadatud KK.AAAA

## Kasutusjuhend

**Winrevair 45 mg süstelahuse pulber ja lahusti (2 viaaliga pakend)**

**Winrevair 60 mg süstelahuse pulber ja lahusti (2 viaaliga pakend)**

sotatertsept

**TÄHTIS:** enne kasutamist lugege seda voldikut

### Kasutusjuhend

Winrevair 45 mg süstelahuse pulber ja lahusti (2 viaaliga pakend)

Winrevair 60 mg süstelahuse pulber ja lahusti (2 viaaliga pakend)

Selles voldikus on juhised, kuidas Winrevair'i süstelahuse pulbrit ja lahustit ette valmistada ja süstida. Pakendis on ka pakendi infoleht, mis sisaldab teie jaoks olulist teavet.

Annus põhineb patsiendi kehakaalul

Ainult subkutaanseks (s.c.) süstimiseks (süstida otse naha alla)

### Voldiku sisukord: **(Tähtis)**

|                                                   |    |
|---------------------------------------------------|----|
| Oluline teave tervishoiutöötajatele.....          | 3  |
| Enne alustamist .....                             | 4  |
| Teie pakendi osade tutvustus.....                 | 6  |
| Oluline teave enne süstimist.....                 | 8  |
| Pakendi säilitamine .....                         | 9  |
| Alustamine .....                                  | 10 |
| - <b>Segage</b> ravimipulber vedelikuks .....     | 12 |
| - <b>Ühendage</b> ravim mõlemast viaalist .....   | 24 |
| - <b>Tõmmake välja</b> teile määratud annus ..... | 30 |
| - <b>Süstige</b> ravim .....                      | 36 |
| Kuidas Winrevair'i ära visata.....                | 38 |
| Sageli esitatud küsimused .....                   | 40 |



## Oluline teave tervishoiutöötajatele

Tervishoiutöötaja õpetab Winrevair'i õiget ettevalmistamist ja manustamist, järgides seda „Kasutusjuhendi“ voldikut samm-sammult, ja otsustab, kas patsient või hooldaja on võimeline Winrevair'i iseseisvalt ette valmistama ja manustama.

Veenduge, et patsient või hooldaja oskab õigesti teha järgmist:

1. Muuta ravimi manustamiskõlblikuks
2. Ühendada ravim mõlemast viaalist
3. Mõõta välja õige koguse ravimit, mis on sellele patsiendile määratud
4. Valida ja ette valmistada õige süstekoha
5. Süstida ravimit subkutaanselt

## Enne alustamist

### Lugege seda voldikut

Lugege see juhend algusest lõpuni läbi enne Winrevair'i esmakordset ja iga järgmist manustamist. Siin võib olla uut teavet.

### Alustage koos arsti või meditsiiniõega

Ärge kasutage Winrevair'i enne, kui teie arst või meditsiiniõde on teile või teie hooldajale näidanud, kuidas seda õigesti ette valmistada ja süstida. Teie arst või meditsiiniõde peab teile ette näitama, kuidas Winrevair'i süstida, enne kui te seda ise esimest korda kasutate.

### Küsimused?

Kui teil on küsimusi selle kohta, kuidas Winrevair'i õigesti manustada, või vajate lisainfot, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.



## Kuidas seda ravimit kasutada

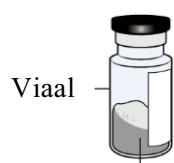
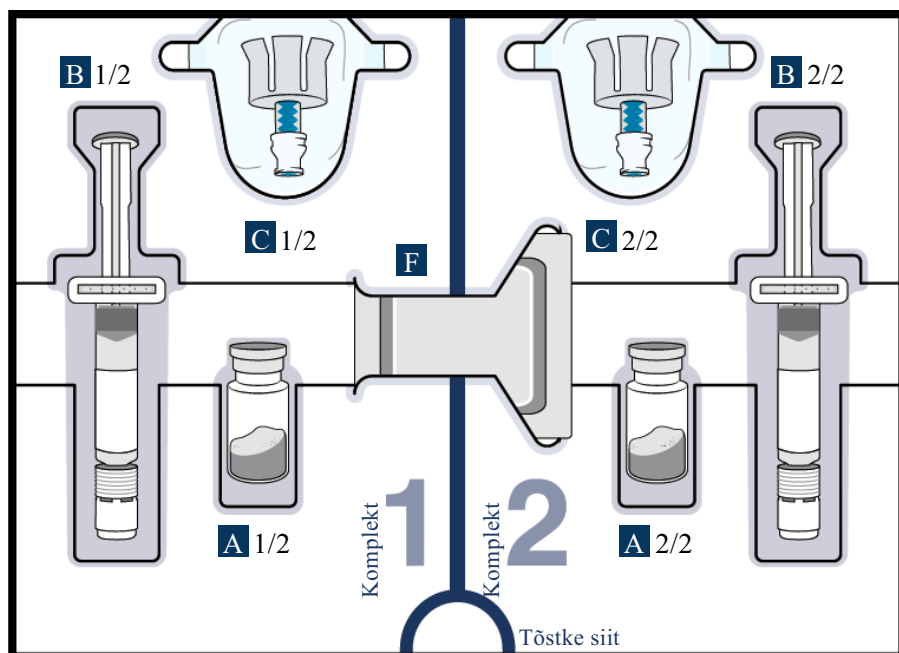
Enne süstimist lugege kindlasti läbi kõik selles voldikus olevad juhised, et saada ravimi õige annus.

- **Segage** valmis ravim viaalis 1
- **Segage** valmis ravim viaalis 2
- **Ühendage** ravim mõlemast viaalist
- **Tõmmake välja** teile määratud annus 2. viaalist
- Seejärel olete valmis ravimi **süstimiseks**

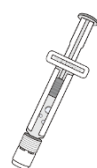
Jätkake järgmistel lehekülgedel olevate sammsammuliste juhistega.

## Teie pakendi osade tutvustus

**Ülemine kandik:** kasutada ravimi **kokkusegamiseks**



**A** – 2 viaali Winrevair ravimipulbriga



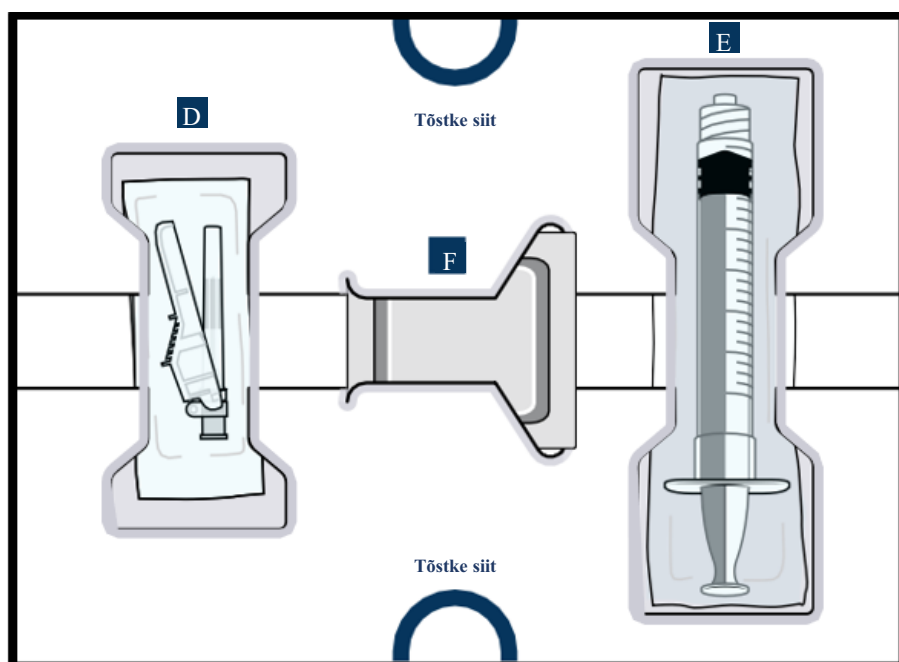
**B** – 2 süstlit (lahusti) steriilse veega ravimipulbri vedelikuga segamiseks

Ravimipulber

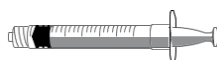


**C** – 2 viaaliadapterit viaali ja süstla ühendamiseks

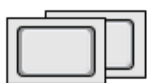
## Alumine kandik: kasutada ravimi süstimiseks



**D** ■ 1 nõel süstimiseks



**E** ■ 1 tühi annustamissüstal  
ravimi mõõtmiseks,  
väljatõmbamiseks ja  
süstimiseks



**F** ■ 8 alkoholilapikest  
(4 kummalgi kandikul)

## Oluline teave enne süstimist

- See ravimpreparaat tuleb enne kasutamist kokku segada. Enne süstimist veenduge, et viaalis olev ravimipulber on täielikult lahustunud
- **Kontrollige teile määratud annust (kogus ml-tes) iga kord, kui te seda ravimit kasutate. Teile määratud annus võib muutuda.**
- Kasutage oma määratud annuse ettevalmistamiseks ainult pakendis kaasasolevaid tarvikuid.
- Ärge avage pakendit ega segage ravimit kokku enne, kui olete valmis seda kasutama.
- **Ärge kasutage ühtegi tarvikut korduvalt.** Pärast süstimist hävitage kasutamata ravim ja kasutatud tarvikud vastavalt kohalikele nõuetele. Lisainfot vt lk 38...39.

## Pakendi säilitamine

- Hoidke kogu pakendit külmkapis, kuid ärge laske sellel külmuda.
- Hoidke ravimit ja tarvikuid pakendis, valguse eest kaitstult.
- Hoidke pakendit laste ja lemmikloomade eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

## Alustamine

Iga patsient või hooldaja, kes peab Winrevair'i ette valmistama ja süstima, peab olema saanud koolituse ja olema tervishoiutöötaja hinnangul võimeline Winrevair'i iseseisvalt manustama.

### 1 Kontrollige Winrevair'i preparaati ja kõlblikkusaega

Võtke Winrevair'i pakend külmkapist välja.

- ✓ **Kontrollige kõlblikkusaega ja vaadake** pakend või tarvikud üle **mis tahes kahjustuste märkide suhtes.**

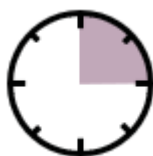
⚠ Ärge kasutage ravimit, kui kõlblikkusaeg on möödas või kui sellel on kahjustusi. Rääkige viivitamatult oma arsti või apteekriga.

- ✓ **Kontrollige, et teie ravim on see,** mille arst on teile määranud.

### 2 Jätke pakend toatemperatuurile seisma, pange valmis tarvikud ja peske käed

Oodake 15 minutit, et pakend jõuaks soojeneda toatemperatuurini.

Külma ravimi süstimine teeb rohkem valu.



**15 minutit**

Pange koos pakendiga valmis need esemed ja leidke puhas tasane aluspind, kus saate oma annuse ette valmistada ja süstida.

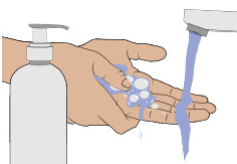


Teravate  
esemete  
konteiner



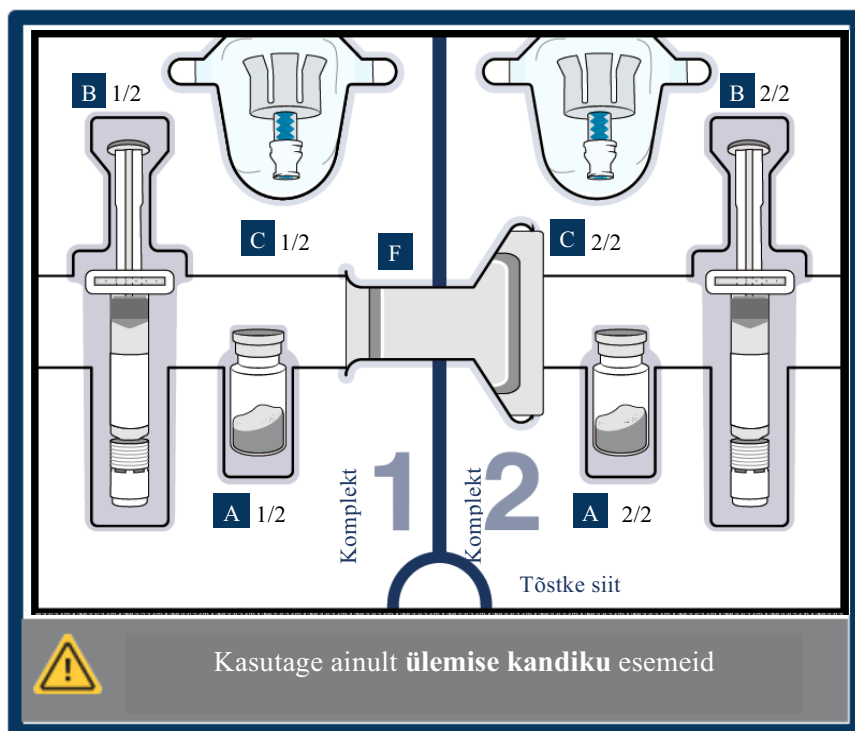
Marli- või  
vatitups või  
plaaster

Peske käed vee ja seebiga.

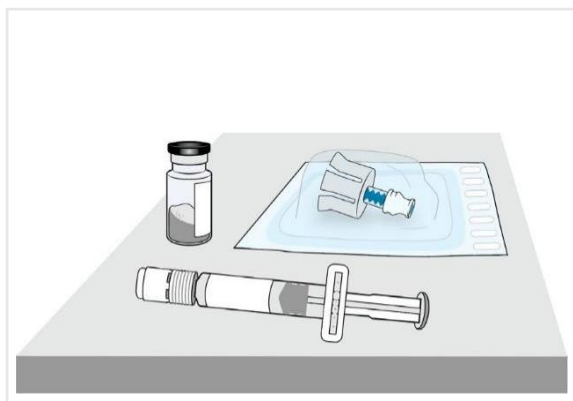


## Segage ravimipulber vedelikuga (Segage)

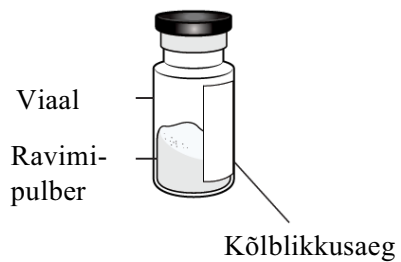
Alustage ülemisest kandikust



3 Võtke pakendist välja 1. viaal, 1. süstel ja 1. viaaliadapter



4a Kontrollige ravimit ja viaali



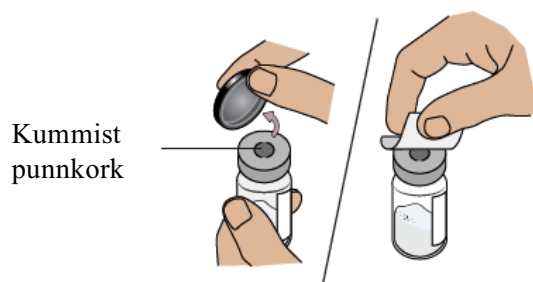
- ✓ Ei ole kahjustusi?
- ✓ Ei ole nähtavaid osakesi?
- ✓ Kõlblikkusaeg ei ole möödas?

Kontrollige viaali etiketilt, et **ravimi kõlblikkusaeg ei oleks möödas**.

Kontrollige ravimipulbrit visuaalselt. See peab olema valge kuni valkjas ja peab välja nägema nagu terve või purunenud paakunud pulbri mass.

⚠ Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödas, ravim on kahjustatud või kui te näete selles osakesi

#### 4b Eemaldage plastkate ja puhastage viaal

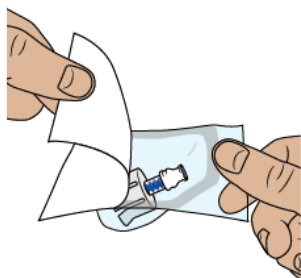


Eemaldage plastkate ja **puhastage viaali peal olevat kummikorki** alkoholilapikesega.

- ⚠ Ärge kasutage, kui viaali kate puudub
- ⚠ Ärge puudutage puhastatud kummist punnkorki

Pange viaal kõrvale puhtale tasasele aluspinnale.

#### 5a Asetage viaaliadapter kohakuti viaaliga

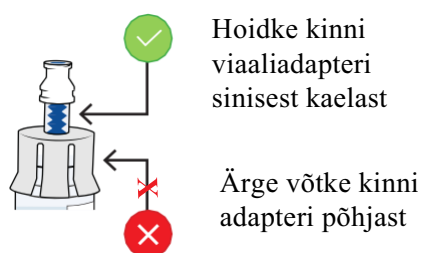


Tõmmake viaaliadapteri pakend lahti ja võtke see pakendist välja.

Hoidke kinni  
viaaliadapteri  
sinisest kaelast



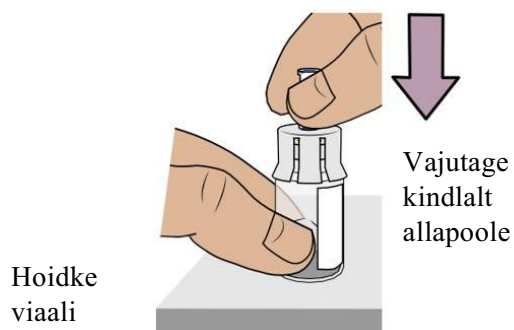
Viaaliadapteri ühendamiseks:



**Hoidke kinni adapteri sinisest kaelast** ja asetage viaaliadapter viaali ülaosa kohale.

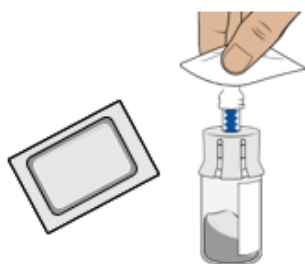
⚠ Ärge puudutage viaaliadapterit seestpoolt, et hoida see puhtana ja vältida torget

### 5b Kinnitage viaaliadapter viaalile



Hoidke viaali ühes käes. **Suruge viaaliadapterit kindlalt allapoole**, nii et see klõpsab paika (võite tunda kerget vastupanu).

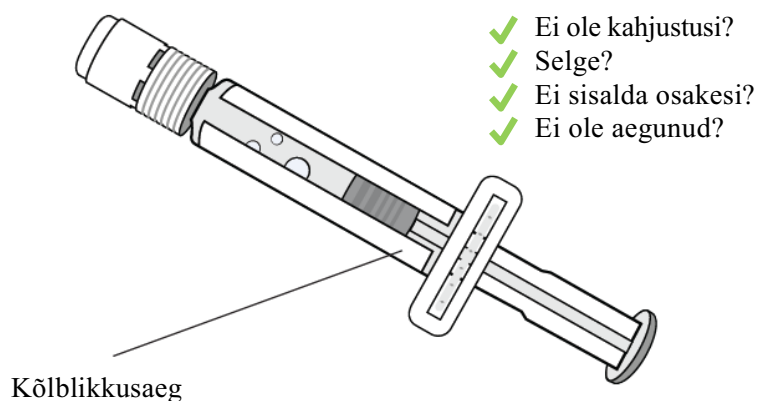
### 5c Puhastage viaaliadapter



Puhastage viaaliadapteri pealmine osa alkoholilapikesega.

## 6 Kontrollige süstlit

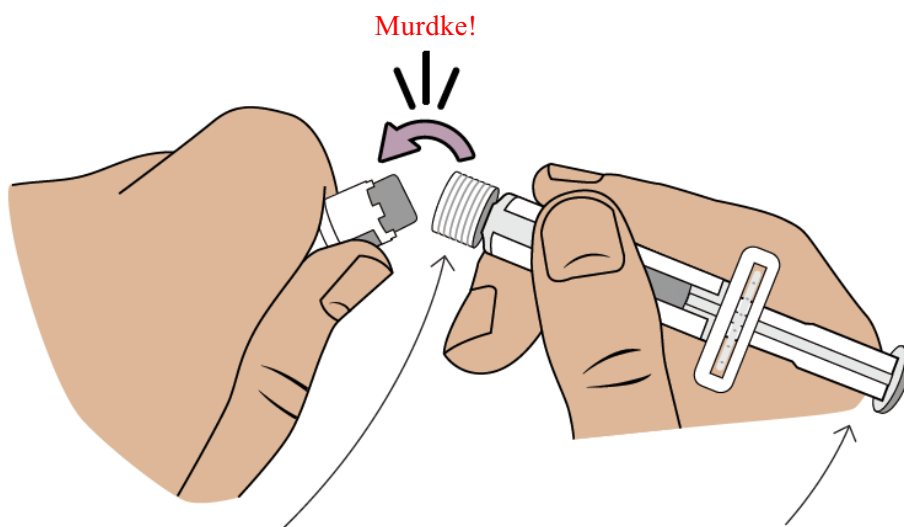
Veenduge, et ravim ei ole aegunud. Kontrollige visuaalselt, et süstlis olev steriilne vesi on selge.



⚠ Ärge kasutage, kui märkate klompe, osakesi, värvimuutust või kui ravim on aegunud

## 7 Murdke ära süstli valge kork

Murdke süstli valge kork maha piki perforatsioonijoont.



⚠ Ärge puudutage süstli ülaosa

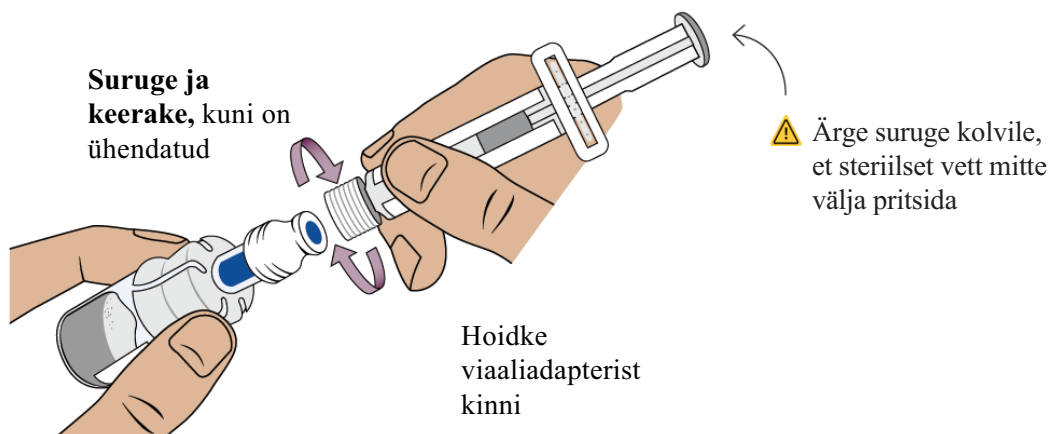
⚠ Ärge suruge kolvile, et steriilset vett mitte välja pritsida

## 8 Ühendage süstel viaaliadapteriga

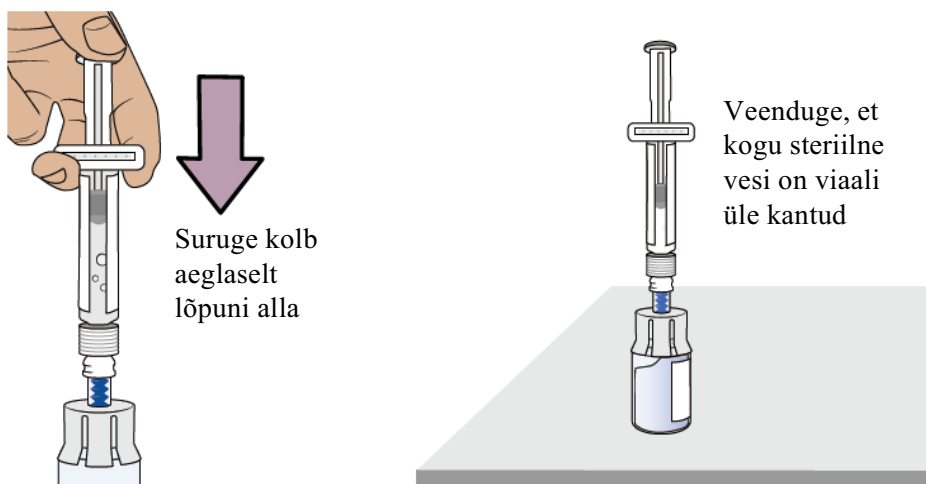
Nüüd võtke kätte ravimi viaal koos sellele kinnitatud viaaliadapteriga.

**Asetage süstli ülaosa viaaliadapteri sinise ringi kohale.**

**Suruge ja keerake süstel viaaliadapterile, kuni seda ei saa edasi keerata.** Keeramise ajal hoidke kindlasti viaaliadapterist kinni.



## 9 Süstige steriilne vesi süstlist viaali



Suruge *aeglaselt* kolb lõpuni alla, et süstida kogu steriilne vesi viaali (kolb liigub üles; see on normaalne).

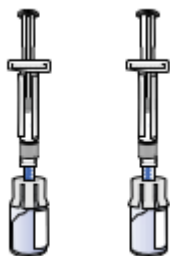
Jätke süstel viaali külge ja asetage kõrvale tasasele aluspinnale.

## 10 Valmistage ette 2. viaal, 2. süstel ja 2. viaaliadapter

Võtke pakendist 2. viaal, 2. süstel ja 2. viaaliadapter.

### ⚠ Tähtis:

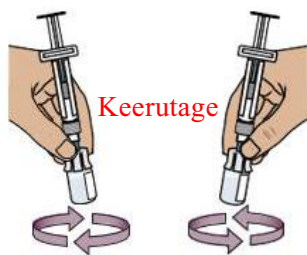
Pöörduge tagasi lk 13 ja korrake 2. viaali ettevalmistamiseks samme 4 kuni 9.



1. viaal    2. viaal

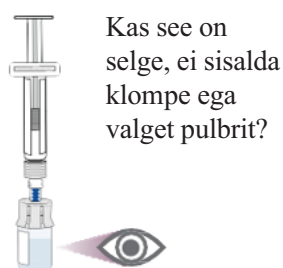
**Peatuge korraks ja kontrollige, kas olete ette valmistanud mõlemad – 1. ja 2. viaali.**  
Enne 11. sammuga jätkamist peavad mõlemad viaalid olema ette valmistatud.

## 11 Keerutage viaale ravimi segamiseks

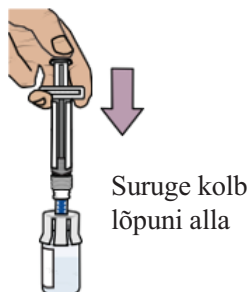


⚠ Ärge loksutage viaale

Hoidke kummaski käes ühte süstlit ja **keerutage mõlemaid viaale õrnalt ringlevate liigutustega**, kuni kogu pulber on täielikult lahustunud. Selleks võib kuluda kuni **2 minutit**. **Ärge loksutage viaali ega raputage jõuliselt.**

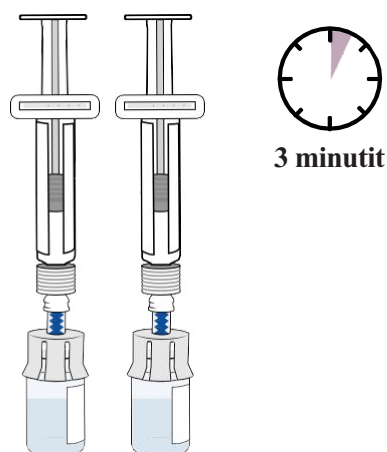


Kui ravim on hästi segunenud, peab see olema selge. Kui see ei ole nii, korrake seda sammu, kuni ravim on selge.



**Suruge** mõlemas viaalis **kolb** uuesti **alla**, et kogu vedelik oleks kindlasti viaali jõudnud, sest osa vedelikku võis süstlasse tagasi liikuda (kolb liigub tagasi üles; see on normaalne).

## 12 Oodake, kuni mullikesed kaovad



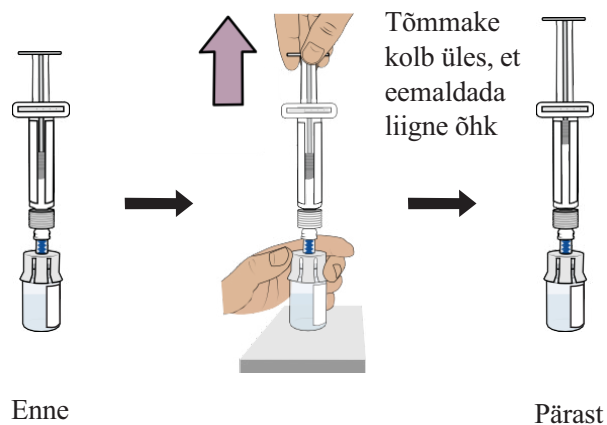
### Pange mõlemad viaalid kõrvale, et lasta mullikestel kaduda.

Selleks võib kuluda kuni 3 minutit.

- ⚠ Enne kui jätkate, veenduge, et ravim viaalis:
- ✓ On selge kuni pärlelav ja värvitu kuni kergelt pruunikaskollane
  - ✓ Ei sisalda klompe ega pulbrit
  - ✓ Ei sisalda suuri mulle

Kerge vaht (väikesed mullid) viaali servas on normaalne nähtus.

## 13 Valmistage viaal ette liigset õhku eemaldades

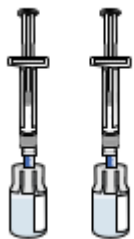


Alustage ükskõik kummast viaalist. Hoides viaali püstises asendis, **tõmmake kolb ettevaatlikult üles** kuni silindri servani, kuid olge hoolikas, et mitte tõmmata kolbi süstlast välja.

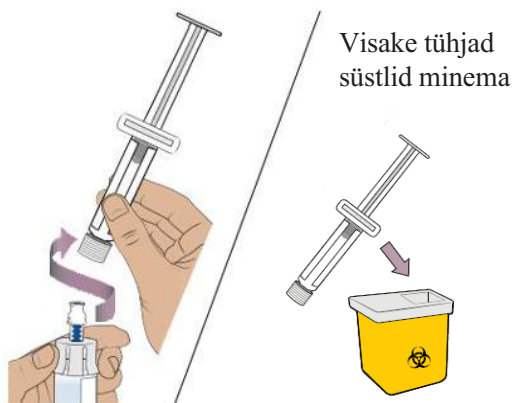
**Pange tähele!** Selle sammuga tõmmatakse viaalist välja ainult liigne õhk, et vähendada viaalis olevat rõhku ja hoida ära ravimi väljapritsimist süstla eemaldamise ajal.

### Tähtis!

- ⚠ Selle sammu tegevused tuleb teha **mõlema** viaaliga. Enne jätkamist peatuge ja kontrollige, kas olete ette valmistanud **mõlemad** viaalid.

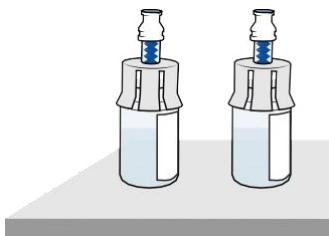


#### 14 Eemaldage süstel viaali küljest



Hoides viaaliadapterist, keerake **mõlemad** süstlid viaalide küljest lahti.

Visake **mõlemad** süstlid teravate esemete konteinerisse.

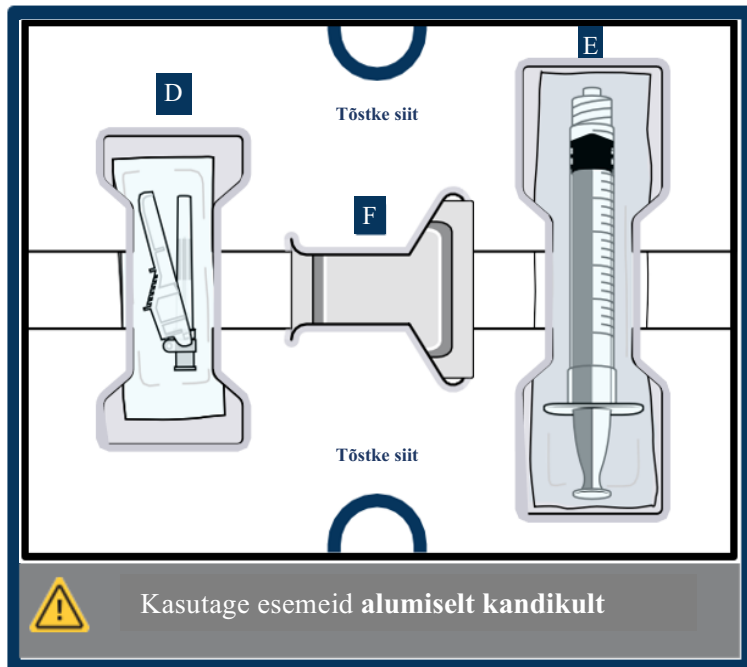


Teil on nüüd 2 ettevalmistatud ravimiga viaali ja saate need järgmistes sammudes ühendada.

## Ühendage ravim mõlemast viaalist (Ühendage)

Järgmise sammu jaoks vajate:

- Kokkusegatud 1. viaali ja 2. viaali
- Alumiselt kandikul olevaid esemeid



## 15 Puhastage mõlema viaaliadapteri pealmised osad

Puhastage viaaliadapterite ülaosad alumiselt kandikult võetud 2 uue alkoholilapikesega.

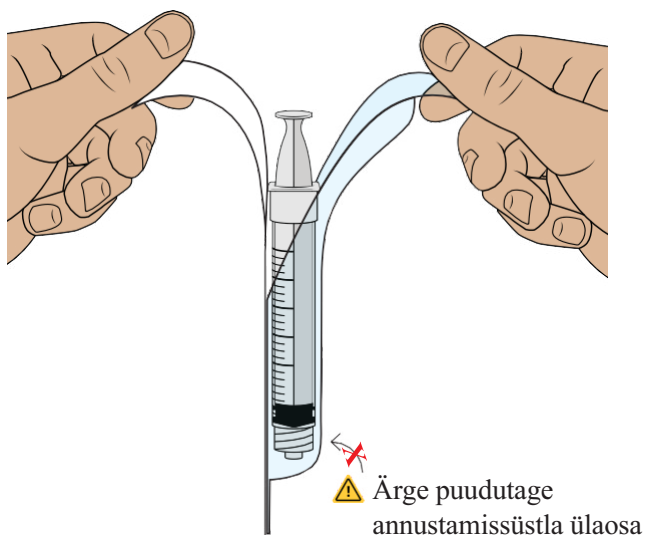


## 16 Võtke pakendist tühi annustamissüstal

Leidke alumiselt kandikult tühi annustamissüstal ja võtke see pakendist välja.

Kasutage seda annustamissüstalt endale vajaliku ravimi väljamõõtmiseks (vastavalt teile määratud annusele).

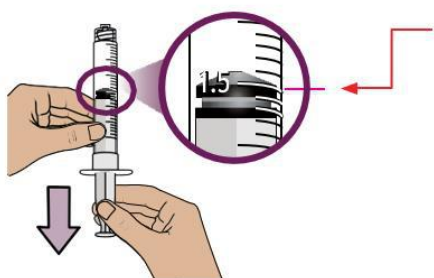




### 17 Tõmmake õhk annustamissüstlasse

⚠ See on vajalik, et ühtlustada rõhku viaalis ja tagada, et te saate õige annuse.

Hoidke annustamissüstalt püstises asendis ja tõmmake kolb alla, et **tõmmata süstlasse 1,5 ml õhku**.



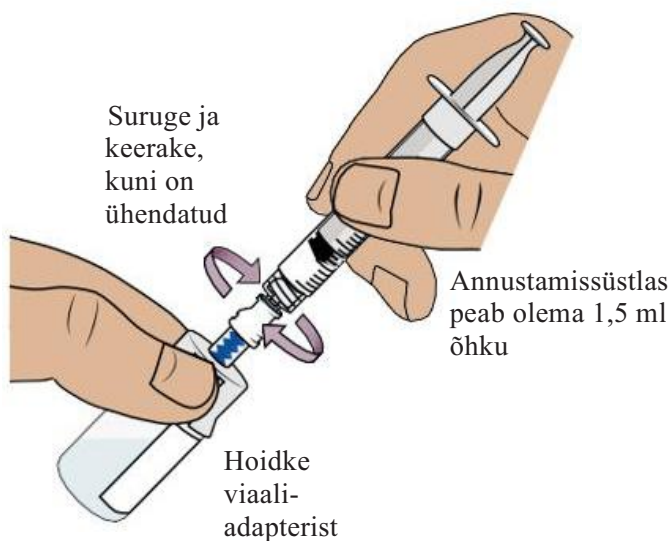
#### Kolvi ülemine äär

Tõmmake kolbi, kuni kolvi ülemine äär on jõudnud 1,5 ml-ni

**Vihje:** Iga annustamissüstlal olev kriipsuke vastab 0,1 ml-le.

### 18 Kinnitage annustamissüstal ühe viaali külge

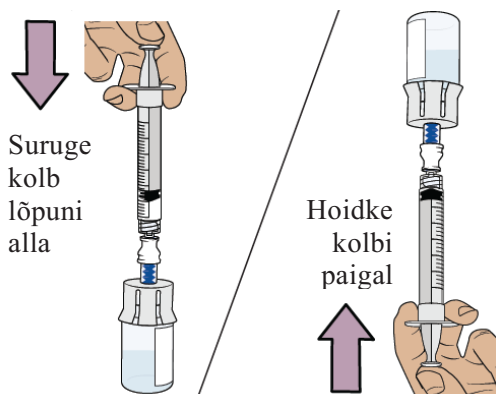
Hoides viaaliadapterist, keerake annustamissüstalt, kuni see peatub.



## 19 Suruge õhk viaali ja seejärel pöörake tagurpidi

Suruge kolb lõpuni alla, et lükata kogu õhk viaali.

Seejärel **hoidke kolbi** pöidlaga **paigal** ja keerake viaal tagurpidi.



## 20 Tõmmake annustamissüstlasse kogu ravim 1. viaalist

Tõmmake kolbi aeglaselt tagasi. **Peatuge 1,5 ml juures.**

Sedasi tagate, et kogu ravim on tõmmatud viaalist annustamissüstlasse.

⚠ Ärge tõmmake kolbi kaugemale kui 1,5 ml. **Peatuge 1,5 ml juures**

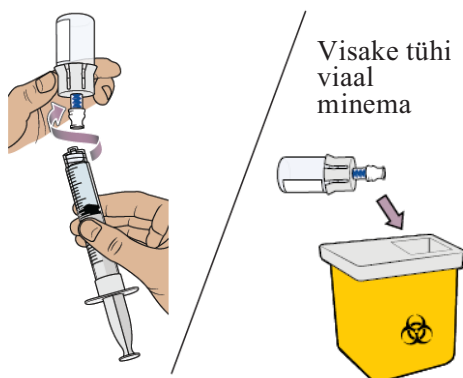
⚠ Olge hoolikas, et mitte tõmmata kolbi annustamissüstlast välja



## 21 Eemaldage 1. viaal annustamissüstla küljest

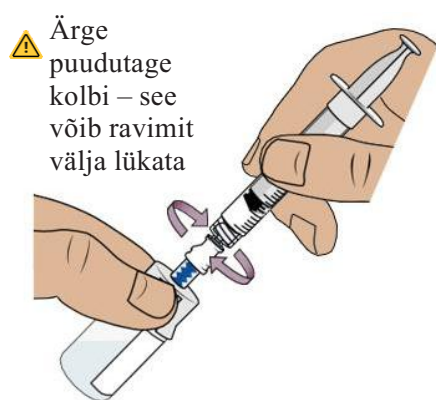
Hoides viaaliadapterist, keerake täidetud annustamissüstal viaali küljest lahti.

Visake **tühi** viaal teravate esemete konteinerisse.



## 22 Kinnitage annustamissüstal 2. viaalile

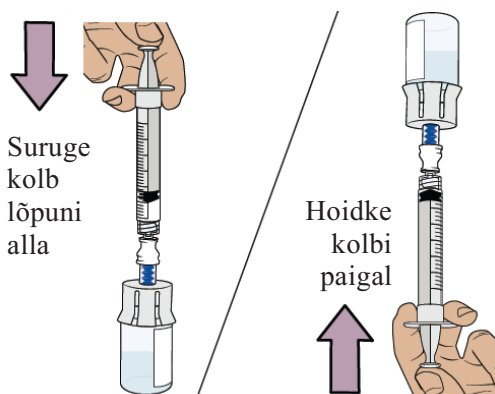
Hoides 2. viaali viaaliadapterist, keerake osaliselt täidetud annustamissüstal viaaliadapterile, kuni see peatub.



## 23 Suruge kogu ravim 2. viaali ja keerake see ümber

Suruge kolb *aeglaselt* lõpuni alla, et viia **kogu ravim viaali üle**, et tagada täpne annus. Sedasi ühendate ravimi mõlemast viaalist.

Seejärel **hoidke kolbi** pöidlaga **paigal** ja keerake viaal tagurpidi.

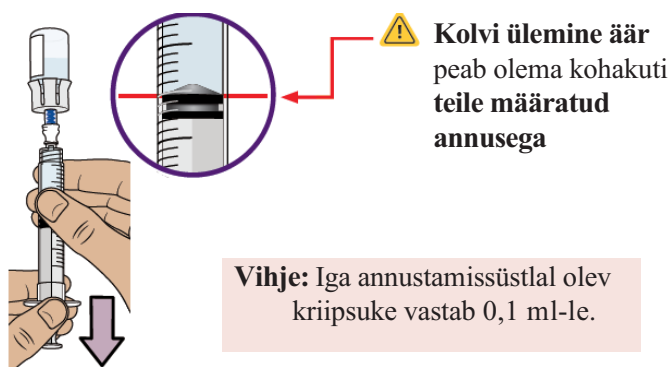


**Tõmmake välja teile määratud annus (Tõmmake välja)**

## 24 Tõmmake kolb tagasi, et teie annus liiguks süstlasse

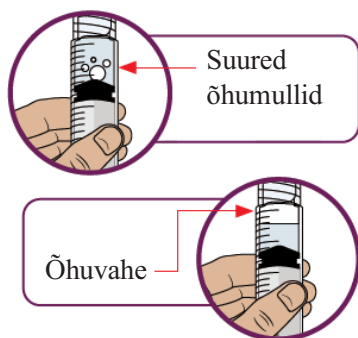
Hoides viaali ja annustamissüstalt tagurpidi käes, **tõmmake kolbi aeglaselt tagasi**.

Peatuge, kui olete jõudnud **teile määratud „ml“ tähiseni**.



## 25 Kontrollige süstalt õhumullide ja õhuvahede suhtes

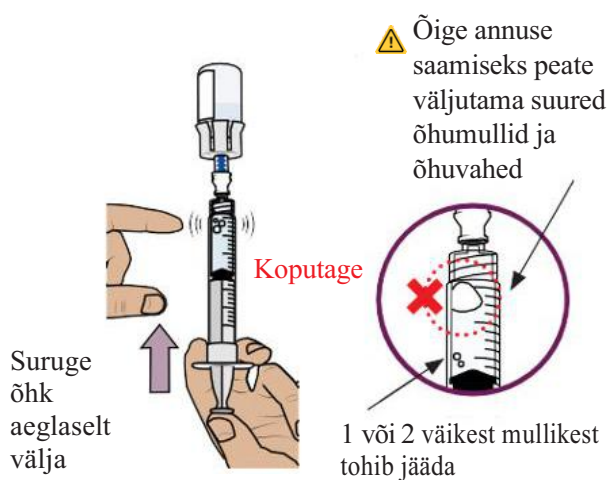
Kontrollige, ega süstlas ei ole näha suuri õhumulle või õhuvahesid. Järgmiste sammudega eemaldate süstlast liigse õhu.



## 26 Eemaldage õhumullid ja õhuvahed

Kui näete õhumulle või õhuvahet, koputage annustamissüstla küljele, et õhk liiguks üles.

Liigse õhu eemaldamiseks **suruge kolbi aeglaselt üles**.



## 27 Võrrelge kogust määratud annusega

Pärast liigse õhu eemaldamist **võrrelge kogust teile määratud annusega**.

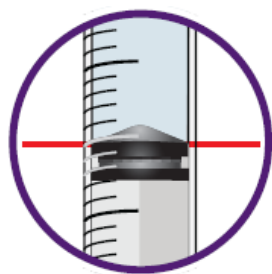
**Kui süstlas ei ole teile määratud annust, tõmmake kolbi uuesti *aeglaselt* tagasi, et saaksite süstlasse võtta rohkem ravimit.**



Korrake samme 24 kuni 26, kuni olete jõudnud **teile määratud annuseni** ja süstlas ei ole näha suuri õhumulle.

## 28 Kontrollige määratud annust

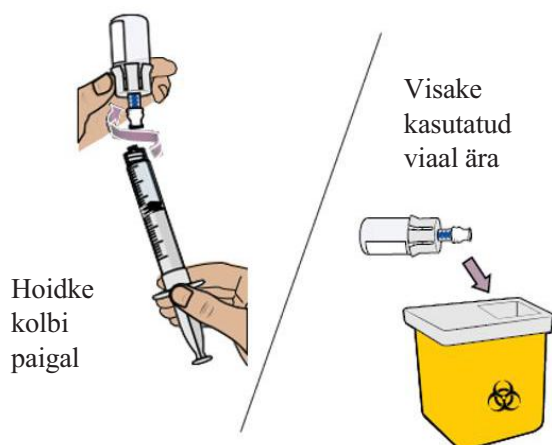
Enne kui jätkate, kontrollige, kas teie annustamissüstlas on teile määratud annus.



Kolvi ülemine äär  
peab olema  
kohakuti **teile  
määratud  
annusega**

**⚠ Kui kogus ei vasta teile määratud annusele, korrake samme 24 kuni 27.**

## 29 Eemaldage annustamissüstal viaali küljest ja pange annustamissüstal kõrvale



Hoidke  
kolbi  
paigal

Visake  
kasutatud  
viaal ära

**Hoidke kolbi ühe käega paigal.** Teise käega hoidke kinni viaaliadapterist ja kruvige täidetud annustamissüstal viaali küljest lahti.

Visake viaal teravate esemete konteinerisse.

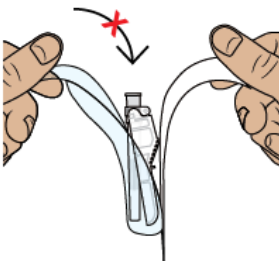


Asetage täidetud annustamissüstal puhtale tasasele pinnale.

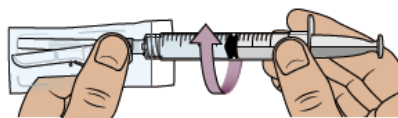
⚠ Ärge puudutage annustamissüstla otsa ega laske sel puutuda vastu pindu.

### 30 Kinnitage süstenõel

⚠ Ärge puudutage nõela ühenduskohta



Leidke alumiselt kandikult nõel ja avage selle pakend.



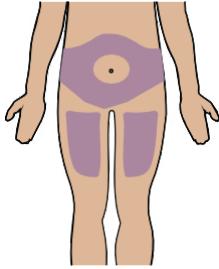
Nõela pakendist välja võtmata **võtke kinni nõela kinnituskohast** ja **keerake annustamissüstlale**, kuni see peatub. Eemaldage nõela pakend.



**Liigutage turvakate nõelast eemale süstla suunas, allpool näidatud nurga all. Asetage annustamissüstal puhtale tasasele pinnale.**

⚠ Ärge eemaldage nõelalt korki

### 31 Valige süstekoht ja puhastage see



**Valige süstekoht** kõhul või reie ülaosas. Kõhtu süstides vältige ala, mis asub 5 cm raadiuses nabast.

Valige igaks süsteks erinev koht.

⚠ Ärge süstige nahka kohtades, kus see on kahjustatud, valus, verevalumiga või kus on punetavad laigud

⚠ Ärge süstige läbi riiete



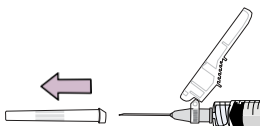
**Puhastage süstekoht** uue alkoholilapikesega.

⚠ Ärge puudutage enam puhastatud süstekohta

**Nüüd olete valmis ravimit süstima**

### Süstige ravim

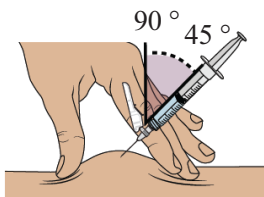
#### 32 Süstige ravim (Süstige)



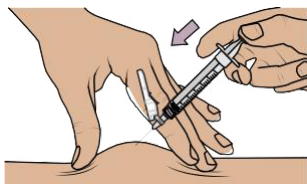
Tõmmake kork otsesuunas nõelalt ära.

Visake kork minema.

⚠ Ärge puudutage kolbi enne, kui olete valmis ravimit süstima, et mitte kaotada osa ravimist

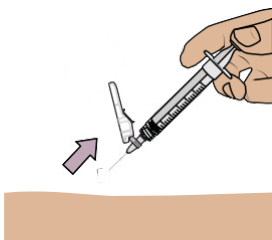


**Pigistage** süstekoha **nahk** kergelt **volti ja hoidke** seda paigal. Sisestage nõel **torkava liigutusega 45° kuni 90° nurga all**. See aitab teil süstida ravimit otse naha alla (subkutaanne süste).

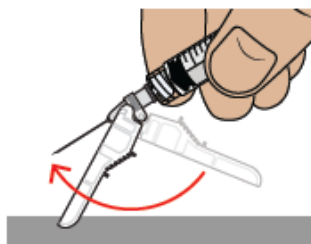


**Suruge** kolb aeglase ühtlase liigutusega lõpuni alla, kuni annustamissüstal on tühi.  
**Veenduge, et olete süstinud kogu ravimi.**  
 Nüüd võite nahavoldi vabastada.

⚠ Hoidke sõrmed kogu aeg nõelast eemal.



Hoides kolbi sisse surutud asendis, **tõmmake nõel nahast välja** sama nurga all, nagu selle sisestasite.



Turvakatte tagasipanekuks suruge katet vastu tasast aluspinda, kuni kuulete klõpsu ja näete, et nõel on kaetud.



Visake annustamissüstal ja kasutatud esemed teravate esemete konteinerisse.

⚠ Ärge eemaldage nõela annustamissüstla küljest

### Kuidas Winrevair'i ära visata

Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda. Järgige kindlasti kohalikke hävitamise nõudeid, sest need võivad erineda alljärgnevatest üldistest soovistest.

- Visake kõik kasutatud viaalid (koos allesjäänud Winrevair'i vedelikuga), nõel, viaali- ja nõelakorgid ning kasutatud süstlad teravate esemete konteinerisse.
- Ärge visake Winrevair'i viaale, süstlaid ega nõela olmejäätmete hulka.
- **Ärge kasutage ühtegi tarvikut korduvalt.** See ravimpreparaat on ühekordselt kasutatav ja seda tohib kasutada ainult üks kord.
- **Tähtis:** hoidke teravate esemete konteinerit alati laste ja lemmikloomade eest kättesaamatus kohas.



Kui teil ei ole teravate esemete konteinerit, võite kasutada mõnda teist majapidamises olevat anumad, mis:

- on valmistatud vastupidavast plastist,
- on tihedalt torkekindla kaanega suletav, nii et teravad esemed ei saa välja tulla,
- seisab kasutamise ajal kindlalt püsti,
- on lekkekindel ning
- nõuetekohaselt märgistatud, et hoiatada konteineris olevate ohtlike jäätmete eest

Kui teie konteiner hakkab täis saama, peate järgima kohalikke juhiseid konteineri nõuetekohaseks hävitamiseks.

 **Ärge kasutage oma kasutatud konteinerit korduvalt**

### Sageli esitatud küsimused

#### Mida teha, kui süstekoht veritseb?

Asetage kohe nahale vatitups või plaaster ja vajutage kergelt. Kui veritsus ei peatu, helistage kohe oma arstile või apteekrile.

#### Kust ma saan vaadata, milline kogus ravimit on mulle määratud?

Teile määratud ravimi kogus milliliitrites (ml) on kirjas teie retseptil. Kui te ei leia teile määratud kogust, võtke ühendust oma arsti või apteekriga

#### Mida teha, kui ravimit satub kogemata nahale või tööpinnale?

Peske seda kohta kohe põhjalikult seebi ja veega.

#### Mida teha, kui ma pole kindel, kas manustasin ettenähtud annuse õigesti?

Helistage oma arstile või apteekrile.

**Mida teha, kui mu annustamissüstla kolb liigub automaatselt sel ajal, kui püüan ravimit viaalist välja tõmmata?**

Ärge muretsege, kui kolb liigub veidi iseenesest sel ajal, kui täidate oma annustamissüstalt ravimiga.

**Hoidke kolbi ühe käega paigal, et peatada kolvi liikumine.**

Teise käega keerake viaal annustamissüstla küljest lahti. Kui see on lahti kruvitud, saate ohutult vabastada ka kolvi.

Sellist kolvi automaatset liikumist saab vältida, kui süstite enne annustamissüstla ravimiga täitmist viaali sisse õhku. Üksikasjalikud juhised leiate sammudest 17 kuni 28.

**Mida teha, kui minu pakendi osad on rikunud või kahjustatud (näiteks värvi muutnud, hägused või sisaldavad osakesi)?**

Kui teie pakendi osad on rikunud või kahjustatud, ärge seda kasutage. Helistage oma arstile või apteekrile, et saada uus pakend.

**Mida teha, kui mu ravim ei muutu pärast segamist ja keerutamist selgeks?**

Ärge kasutage ravimit, kui olete ravimiviaali ligikaudu 2 minutit keerutanud ja lasknud sellel veel 3 minutit seista, kuid teie ravimiviaal on endiselt hägune või selles on klompe, pulbrit või võõrkehi. Helistage oma arstile või apteekrile, et saada uus pakend.

**Mida teha, kui steriilne vesi ei tule süstlist välja?**

Kontrollige, et viaaliadapter oleks kindlalt viaali külge kinnitatud. Kui mitte, hoidke viaali paigal ja vajutage viaaliadapterit tugevalt alla, et viaaliadapter läbistaks viaali kummist punnkorgi.

**Mida teha, kui mu pakendi komponendid kukkusid maha?**

Ärge kasutage, kui mõni osa on kahjustatud. Kui te ei ole kindel, helistage oma arstile või apteekrile, et saada uus pakend.

**Kas tohin kasutada oma pakendit, mis on külmkapist välja jäetud?**

Kui kasutamata pakend on olnud pikemat aega külmkapist väljas, võtke enne jätkamist ühendust oma arsti või apteekriga.

**Kas valmis segatud ravim tuleb kohe ära kasutada?**

Soovitame süstida ravimi kohe pärast segamist, kuid mitte hiljem kui 4 tundi pärast segamist. Kui möödas on üle 4 tunni, visake kasutamata jäänud kokkusegatud ravim minema. Kui teil on küsimusi või kui te ei ole selle tegevuse suhtes kindel, võtke palun ühendust oma arsti või apteekriga.

**Kuidas leida abi süste ettevalmistamisel ja manustamisel?**

Kui teil on küsimusi selle kohta, kuidas Winrevair'i õigesti manustada, või vajate lisateavet, saate helistada oma arstile või apteekrile.

Mis tahes muu teabe saamiseks selle ravimi kohta võtke palun ühendust oma arsti või apteekriga või müügiloa hoidja kohaliku esindajaga. Kohaliku esindaja andmed leiate pakendi infolehel: „Teave patsiendile“.

See voldik on viimati läbi vaadatud KK.AAAA

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

**Winrevair 45 mg süstelahuse pulber**

**Winrevair 60 mg süstelahuse pulber**

sotatertsept (*sotaterceptum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Winrevair ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Winrevair'i kasutamist
3. Kuidas Winrevair'i teile manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Winrevair'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Winrevair ja milleks seda kasutatakse

Winrevair sisaldab toimeainet sotatertsepti.

Seda kasutatakse koos teiste ravimitega kopsu arteriaalse hüpertensiooni (*pulmonary arterial hypertension*, PAH) raviks **täiskasvanutel**. PAH on teatud tüüpi kõrge vererõhk teie kopsuarterites. PAH-i korral on need arterid kitsenenud, mis raskendab südame tööd vere pumpamisel läbi nende veresoonte ning põhjustab sümptomeid, nagu väsimus, pearinglus ja hingamisraskus.

Winrevair toimib PAH-i põhjustele, mis vastutavad kopsuarterite ahenemise eest, kergendades südame tööd vere pumpamisel teie kopsudesse ja aeglustades haiguse edasiarenemist. See võib leevendada teie PAH-i sümptomeid, aitab pikendada teie elu ja vähendada kopsusiirdamise vajadust või PAH-i tõttu haiglaravile sattumist.

#### 2. Mida on vaja teada enne Winrevair'i kasutamist

##### Winrevair'i ei tohi kasutada

- kui olete sotatertsepti või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui vereliistakute sisaldus teie veres on korduvalt liiga väike.

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Winrevair võib suurendada teie vere hemoglobiinisaldust, vähendada vereliistakute sisaldust teie veres või suurendada raske veritsuse riski.

Enne Winrevair'i kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teie **vere hemoglobiini** (vere punalibledele olev valk, mis kannab kehas hapnikku) **tase on kõrge**.

See suurendab võimalust, et teil võib tekkida verehüüve, mis võib ummistada veresoone. Selle ravimi kasutamise ajal kontrollib arst vereanalüüsides teie hemoglobiinitaset iga kord enne annuse manustamist esimese 5 annuse puhul või vajadusel kauem ning edasi regulaarselt.

- kui teil on **veres vähe vereliistakuid** (vererakud, mis aitavad verel hüübida). See võib põhjustada kergesti tekkivaid verevalumeid, sisselõikehaavade ja ninaverejooksude kestuse pikenemist. Selle kasutamise ajal kontrollib arst vereanalüüsides teie vereliistakute sisaldust iga kord enne annuse manustamist esimese 5 annuse puhul või vajadusel kauem ning edaspidi regulaarselt. Arst ei alusta ravi, kui vereliistakute sisaldus teie veres on korduvalt liiga väike.
- **tõsise veritsuse nähud ja sümptomid:**
  - püsiv peavalu
  - iiveldus
  - nõrkus
  - must või tõrvataoline roe
  - veriroe
  - erepunane veri oksemassis või köhimisel
  - püsivad kõhukrambid
  - tugev seljavalu
  - ebatavaliselt tugev menstruaalveritsus

Need on tõsise veritsuse nähud ja sümptomid. Veritsus võib tekkida Winrevair'i kasutamise ajal ning selle tekkimine on tõenäolisem, kui te võtate Winrevair'i koos teatud ravimitega. Teie arst selgitab teile, kuidas seda ära tunda. Rääkige oma arstiga, kui te märkate mõnda nendest nähtudest või sümptomitest. Tõsise veritsuse korral võite vajada haiglaravi, vereülekandeid või muud ravi, ning see võib olla eluohtlik.

### **Lapsed ja noorukid**

Ärge andke seda ravimit alla 18-aastastele lastele ja noorukitele. Ei ole teada, kas see ravim on ohutu ja omab toimet alla 18-aastastele inimestele.

### **Muud ravimid ja Winrevair**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

#### Rasedus:

Winrevair võib kahjustada teie sündimata last.

Seda ravimit ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal. Arst peab tegema teile rasedustesti, enne kui te alustate oma ravi, ning te peate kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit (kontratseptsioon) ravi ajal ja vähemalt 4 kuu jooksul pärast Winrevair'i viimase annuse manustamist. Küsige oma arstilt või apteekrilt, millised rasestumisvastased vahendid teile kõige paremini sobiksid.

Rääkige viivitamatult oma arstile, kui te rasestute selle ravimi kasutamise ajal või arvate, et võite olla rase.

#### Imetamine:

Ei ole teada, kas Winrevair eritub rinnapiima. Ärge imetage last ravi ajal ja vähemalt 4 kuu jooksul pärast Winrevair'i viimast annust. Arutage oma arsti või apteekriga, milline on parim viis, kuidas oma last toita.

#### Viljakus:

Winrevair võib vähendada naiste ja meeste viljakust.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

See ravim ei mõjuta tõenäoliselt teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

### **Winrevair sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### **Winrevair sisaldab polüsorbaat 80**

Ravim sisaldab 0,20 mg polüsorbaat 80 ühes ml manustamiskõlblikuks muudetud lahuses. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Rääkige oma arstile, kui teil on mis tahes teadaolevaid allergiaid.

## **3. Kuidas Winrevair'i teile manustatakse**

Soovitav annustamisskeem on üks süste iga 3 nädala järel.

### **Arst jälgib teie annust**

- Teie Winrevair'i annus sõltub teie kehakaalust ja vereanalüüsist. Teile manustatakse esimene annus 0,3 mg/kg, mida seejärel suurendatakse annuseni 0,7 mg/kg.
- Iga kord enne esimese 5 annuse manustamist või vajadusel kauem ning regulaarselt Winrevair'i kasutamise ajal teeb arst teile vereanalüüse, et jälgida teie seisundit ja leida teile kõige parem annus.
- Arst võib muuta teie annust, lükata ravi edasi või lõpetada ravi sõltuvalt sellest, milline on teie ravivastus Winrevair'ile.

### **Kuidas Winrevair'i teile manustatakse**

Winrevair'i manustatakse teile süstena naha alla (subkutaanselt (s.c.)) ainult neis süstekohtades:

- **kõht**, vähemalt 5 cm kaugusel nabast, **või**
- **reie ülaosa või**
- **õlavars**

### **Kui teile manustatakse Winrevair'i rohkem, kui ette nähtud**

Kuna seda ravimpreparaati manustab teile arst või muu tervishoiutöötaja, siis on väga ebatõenäoline, et teile manustatakse Winrevair'i vale annus. Kui teil on siiski mis tahes kahtlusi, teatage sellest viivitamatult oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele.

### **Kui te unustate Winrevair'i süstimiseks visiidile minemata**

Kui teil jääb kokkulepitud ajal Winrevair'i süstimiseks visiidile minemata, helistage viivitamatult oma arstile, et leppida kokku uus visiidiaeg.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

### **Tõsised kõrvaltoimed:**

Teatage **viivitamatult** oma arstile või apteekrile, kui te märkate:

- kergesti tekkivaid verevalumeid, sisselõikeveritsuste ja ninaverejooksude kestuse pikenemist. Need võivad olla vereliistakute väheses sisalduses (trombotsütopeenia) nähud. Seda näeb teie vereanalüüsist.

Lisaks teeb arst teile regulaarselt vereanalüüse, et kontrollida, kas teil on:

- kõrge hemoglobiinitase.

Eespool loetletud tõsiseid kõrvaltoimeid võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st.

### **Teised võimalikud kõrvaltoimed:**

Rääkige oma arsti või apteekriga, kui te märkate midagi järgmistest kõrvaltoimetest:

Väga sage (võivad esineda enam kui 1 inimesel 10-st):

- Peavalu
- Ninaverejooksud
- Laienenud kapillaarid ehk väiksed veresooned, mis näevad välja nagu roosad või punased joonekesed nahal (teleangiektasias)
- Kõhulahtisus
- Pearinglus
- Nahalööve
- Igemete veritsus
- Seljavalu
- Seedetrakti (magu, soolestik või pärasool) veritsus, mis võib avalduda vere esinemisena okssemassis või väljaheites.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- Kõrge vererõhk
- Nahapunetus
- Heledamad või valged laigud nahal (naha hüpopigmentatsioon)
- Süstekoha sügelus
- Kuseteede (neerud, kusepõis või kusiti) infektsioon, mis võib põhjustada alaselja- või kõhuvalu ja kõrvetustunnet urineerimisel
- Haprad või laienenud veresooned käärsooles (käärsoole angiektasias).

Aeg-ajalt (võivad esineda enam kui 1 inimesel 100-st):

- Intrapulmonaalne šunteerumine (seisund, mille korral osa verest läheb kopsudes tavapärasest teest ringiga mööda, mistõttu võib organism saada vähem hapnikku)

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Vedeliku kogunemine südame ümber (perikardi efusioon)

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Winrevair'i säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaalil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist (pulbri segamist steriilse veega) tuleb ravim kasutada ära kohe, kuid mitte hiljem kui 4 tundi pärast segamist.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal, kaasa arvatud materjal, mida kasutati ravimi manustamiskõlblikuks muutmisel ja manustamisel, tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Winrevair sisaldab

- Toimeaine on sotatertsept. Üks viaal sisaldab 45 mg või 60 mg sotatertsepti. 1 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldab 50 mg sotatertsepti.
- Teised koostisosad on sidrunhappe monohüdraat (E330), naatriumtsitraat (E331) (vt lõik 2 „Winrevair sisaldab naatriumi“), polüsorbaat 80 (E433) (vt lõik 2 „Winrevair sisaldab polüsorbaat 80“ ja sahharoos.

### Kuidas Winrevair välja näeb ja pakendi sisu

Winrevair on süstelahuse pulber (süstelahuse pulber). Valge kuni valkjas pulber on saadaval 2 ml klaasviaalides, mis sisaldavad 45 mg või 60 mg sotatertsepti.

Winrevair 45 mg on saadaval järgmistes pakendites:

- Pakendis on 1 viaal, mis sisaldab 45 mg pulbrit.
- Pakendis on 2 viaali, mis sisaldavad 45 mg pulbrit.

Winrevair 60 mg on saadaval järgmistes pakendites:

- Pakendis on 1 viaal, mis sisaldab 60 mg pulbrit.
- Pakendis on 2 viaali, mis sisaldavad 60 mg pulbrit.

### Müügiloo hoidja ja tootja

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

#### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

#### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@msd.com

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 277 050 000  
dpoc\_czechslovak@msd.com

#### **Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf.: +45 4482 4000  
dkmail@msd.com

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. +370 5 2780 247  
dpoc\_lithuania@msd.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@msd.com

#### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
dpoccyprus@msd.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500  
medinfo@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel: +372 614 4200  
dpoc.estonia@msd.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc.greece@msd.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@msd.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: +385 1 6611 333  
dpoc.croatia@msd.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@msd.com

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
dpoc.italy@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)  
dpoccyprus@msd.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel.: +371 67025300  
dpoc.latvia@msd.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000  
(+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@msd.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
medinfo.norway@msd.com

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@msd.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@msd.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel.: +351 21 4465700  
inform\_pt@msd.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel.: +40 21 529 29 00  
msdromania@msd.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: +386 1 520 4201  
msd.slovenia@msd.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@msd.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@msd.com

**Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

---

### **Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:**

Winrevair'i süstelahuse pulber tuleb enne kasutamist muuta manustamiskõlblikuks ning manustada ühe süstena vastavalt patsiendi kehakaalule (manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamise juhiseid vt ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.2).

### **Manustamiskõlblikuks muutmise juhised**

- Võtke pakend külmkapist välja ja oodake 15 minutit, et ravimpreparaat saaks enne ettevalmistamist soojeneda toatemperatuurini.
- Kontrollige viaalilt, et ravimpreparaadi kõlblikkusaeg ei oleks möödas. Pulber peab olema valge kuni valkjas ja võib välja näha nagu terve või purunenud paakunud pulbri mass.
- Eemaldage kate viaalilt, mis sisaldab pulbrit, ja pühkige kummist punnkorki alkoholilapikesega.
- Muutke viaali sisu steriilse veega manustamiskõlblikuks:
  - Igasse 45 mg Winrevair'i viaali tuleb süstida 1,0 ml steriilset vett;
  - Igasse 60 mg Winrevair'i viaali tuleb süstida 1,3 ml steriilset vett.Pärast manustamiskõlblikuks muutmist saab 45 mg viaalist vaid kuni 0,9 ml ravimiannuse ja 60 mg viaalist vaid kuni 1,2 ml ravimiannuse. Ravimi lõplik kontsentratsioon pärast manustamiskõlblikuks muutmist on 50 mg/ml.
- Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmiseks keerutage viaali ettevaatlikult. Ärge loksutage viaali ega raputage jõuliselt.
- Jätke viaal kuni 3 minutiks seisma, et mullid kaoks.
- Kontrollige manustamiskõlblikuks muudetud lahust visuaalselt. Kui see on õigesti segunenud, peab manustamiskõlblikuks muudetud lahus olema selge kuni pärlelav ja värvitu kuni kergelt pruunikaskollane ning selles ei tohi olla klompe ega pulbrit.
- Kui teile on määratud 2 viaaliga pakend, korrake selles lõigus olevaid samme teise viaali ettevalmistamiseks.
- Kasutage manustamiskõlblikuks muudetud lahust ära niipea kui võimalik, kuid mitte hiljem kui 4 tundi pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

### **Manustamise juhised**

Winrevair'i tuleb manustada ühe subkutaanse süstena.

- Enne annustamissüstla ettevalmistamist kontrollige manustamiskõlblikuks muudetud lahust visuaalselt. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus peab olema selge kuni pärlelav ja värvitu kuni kergelt pruunikaskollane ning selles ei tohi olla klompe ega pulbrit.
- Tõmmake süstlasse vajalik maht süstelahust ühest või kahest viaalist, sõltuvalt patsiendi kehakaalust.
- Valige süstekoht kõhul (vähemalt 5 cm kaugusel nabast), reie ülaosas või õlavarrel ja pühkige seda alkoholilapikesega. Valige iga süste jaoks uus koht, kus ei ole arme, valulikkust ega verevalumeid.
- Tehke subkutaanne süste.
- Visake tühjenud süstal minema. Ärge kasutage süstalt korduvalt.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse juhiseid vt ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.4.